# Jaarverslag PGD Nederland 2012



# dezengenen



## De dilemma's bij het kiezen voor selectie

Met dit jaarverslag van PGD Nederland wordt het eerste lustrum gevierd van de afspraken die in 2008 zijn gemaakt met staatssecretaris Bussemaker om het doen en laten na afloop van ieder kalenderjaar volledig transparant te publiceren. Op deze manier worden het Ministerie en de volksvertegenwoordiging in staat gesteld te controleren voor welke aandoeningen de artikel 2 vergunning WBMV voor het uitvoeren van PGD is gebruikt. Zoals ieder jaar staat ook dit jaarverslag tevens in het kader van een thema. Deze keer betreft dit de dilemma's bij het maken van keuzes. Van alle verwezen paren kiest ongeveer de helft ervoor om door te gaan en de andere helft om af te zien. Aan de verwijzing is dan ook al een keuzeproces voorafgegaan. Op de weg naar PGD komen de meeste paren dan ook voor een of meer dilemma's te staan. Een dilemma duidt een keuze aan uit twee of meer alternatieven, die even (on)aantrekkelijk zijn. De keuze kan dan ook niet alleen een rationele beslissing zijn. De weg uit een dilemma is daarom een zeer persoonlijke keuze. Het beeld dat vaak gebruikt wordt bij een dilemma is dat van een aanvallende stier, waarbij je moet kiezen door welke hoorn je gespietst wil worden. Een vriendelijkere variant is het kiezen bij welke hoorn je de koe wil vatten. De lezer mag kiezen welk van beide varianten het meest toepasselijk is.

# Een terugblik op het jaar 2012





## Samenwerking en organisatie PGD Nederland

### *PGD Nederland*

Ook in 2012 werkte het MUMC+, als enige vergunninghouder voor PGD in Nederland, vruchtbaar samen met haar transportcentra UMCU en UMCG. De plannen voor de samenwerking met het AMC werden geconcretiseerd en de voorbereidingen om het AMC toe te voegen als derde transportcentrum in de loop van 2013, werden gestart.

Op 25 oktober 2012 vond de jaarlijkse PGD Nederland-vergadering plaats in Maastricht. Tijdens de vergadering zijn de volgende onderwerpen besproken: beheer van gezamenlijke documenten, definitief vaststellen van gezamenlijk informed consent en klinisch protocol, ontwikkelingen met betrekking tot de arraydiagnostiek in de PGD, begroting en productie 2013, gezamenlijk wetenschappelijk onderzoek en lopende projecten.
Per 1 april 2012 is dr. Christine de Die-Smulders, klinisch geneticus, benoemd tot strategisch hoogleraar Preïmplantatie Genetische Diagnostiek. Op 6 september 2013 sprak zij haar rede uit, zie verderop in dit jaarverslag.

### *Werkgroep PGD MUMC+*

De ontwikkelingen rondom PGD worden besproken in de multidisciplinaire werkgroep PGD MUMC+, welke maandelijks vergadert. In de transportcentra zijn lokale werkgroepen PGD actief. De samenstelling van de diverse werkgroepen is te vinden achterin dit jaarverslag.

In de werkgroep PGD MUMC+ worden aanvragen voor PGD besproken. Met name nieuwe indicaties worden uitgebreid toegelicht. Een overzicht van de indicaties die besproken zijn in de werkgroep PGD MUMC+ is te vinden in *tabel 1*.
In 2012 werd de indicatie van vijf paren door de werkgroep PGD MUMC+ afgewezen voor PGD. Voor zeven paren werd na overleg in de werkgroep geconcludeerd dat PGD technisch niet mogelijk was. Wanneer de werkgroep in beginsel instemt met een indicatie en voor deze indicatie(categorie) nog niet eerder PGD werd gedaan, dan wordt deze indicatie voorgelegd aan de Landelijke Indicatiecommissie. Een overzicht van de indicaties die voorgelegd zijn aan de Landelijke Indicatiecommissie en het besluit hierover zijn te vinden in *tabel 2*.

Beleidsonderwerpen die in de vergadering van de werkgroep PGD MUMC+ ter sprake kwamen waren onder andere: planning en productieafspraken, besluiten Landelijke Indicatiecommissie, nieuwe ontwikkelingen in de PGD-diagnostiek, politieke ontwikkelingen, relatie met de transportcentra, start AMC als transportcentrum, samenwerking met buitenlandse klinieken.

tabel 1 // overzicht van besproken indicaties pgd-werkgroep mumc+ 2012

| Afgewezen door de werkgroep PGD MUMC+, indicatie niet akkoord of PGD technisch niet mogelijk | | | |
|---|---|---|---|
| Aandoening | Jaar van aanmelding | Toelichting besluit werkgroep PGD MUMC+ | Opmerkingen |
| Exclusie Huntington (2 paren) | 2012 | Conform regeling PGD 2009 niet toegestaan. | Beide paren werden op hun verzoek verwezen naar UZ Brussel. |
| Hereditaire motore en sensore polyneuropathie type 1 (HMSN1) | 2012 | Besluit Landelijke Indicatiecommissie eerder, 'nee tenzij'. Relatief milde klachten in deze familie. | |
| XL Hypohydrotische Ectodermale Dysplasie (HED) | 2012 | Paar verzocht geslachtsbepaling met alleen terugplaatsing van jongens. Meneer is aangedaan. Conform regeling PGD 2009 niet toegestaan. | Paar verwezen op hun verzoek naar UZ Brussel. |
| Drukneuropathie HNPP | 2012 | Milde aandoening, enigszins vergelijkbaar met HMSN type 1. Besluit Landelijke Indicatiecommissie voor HMSN1 eerder 'nee tenzij'. | |
| Ataxie van Friedreich | 2012 | Mevrouw heeft de aandoening. Haar partner heeft een unclassified variant, een variant met onbekende betekenis. Onzeker of er werkelijk een verhoogd risico is op nageslacht met ataxie van Friedreich. Cave verslechtering gezondheid mevrouw bij IVF-behandeling. | |
| Complex V deficiëntie | 2012 | Maternale mutatie onbekend. Mevrouw bijna 40 jaar. | Paar ziet af van verdere kinderen. |
| FSHD | 2012 | Technisch niet mogelijk om de mutatie met PCR-methode te onderzoeken. | Paar verwezen op hun verzoek naar UZ Brussel. |
| Incontinentia pigmenti | 2012 | PGD PCR routine- en markerprotocol niet informatief. | Paar kiest voor spontane zwangerschap met prenatale diagnostiek. |
| Schwachman Diamond Syndroom | 2012 | Paternale mutatie onbekend. | Paar overweegt andere reproductieve opties. |
| Pendred syndroom | 2012 | Slechts 1 mutatie gevonden bij de indexpatient. | Paar ziet af van PGD. |
| Branchiooculofaciaal syndroom (BOF) | 2011 | Deletie van 2 genen. Onzeker of deleties de oorzaak zijn van het ziektebeeld. | |

| Indicaties die goedgekeurd zijn door de werkgroep PGD MUMC+ en (eventueel) voorgelegd aan de Landelijke Indicatiecommissie PGD | | | |
|---|---|---|---|
| Aandoening | Jaar van aanmelding | Toelichting besluit werkgroep PGD MUMC+ | Opmerkingen |
| Brugada syndroom | 2012 | Cardiogenetische aandoening. Ernstige uiting in de familie. | Paar ziet (voorlopig) af van PGD. Niet voorgelegd aan de Landelijke Indicatiecommissie PGD. |
| Cutane leiomyomatose | 2012 | Huidziekte met grote ziektelast bij deze patiënt. | Voorleggen aan Landelijke Indicatiecommissie. |
| Idiopatisch ventrikelfibrilleren (DPP6 haplotype) | 2012 | Besluit Landelijke Indicatiecommissie voor cardiogenetische aandoeningen eerder 'nee tenzij'. In deze familie is een zeer ernstige uiting. PGD akkoord. | Paar ziet af van PGD. |
| Noonan syndroom | 2012 | Besluit Landelijke Indicatiecommissie eerder 'ja, mits'. Paar heeft een kind verloren aan deze aandoening. PGD akkoord. | De voorbereidingen voor dit paar lopen. |
| Oculodentodigitaal syndroom (ODDD) | 2012 | Aandoening kan grote ziektelast geven. | Voorleggen aan Landelijke Indicatiecommissie. |
| Osteogenenis imperfecta type I | 2012 | OI kan variabel klinisch beeld geven. Ernstige uiting van OI in deze familie. Nieuwe indicatie. | Voorleggen aan Landelijke Indicatiecommissie. |
| Osteogenenis imperfecta type IV | 2012 | OI kan variabel klinisch beeld geven. Ernstige uiting van OI in deze familie. Nieuwe indicatie. | Voorleggen aan Landelijke Indicatiecommissie. |
| Cyclische neutropenie | 2012 | Potentieel ernstige aandoening. | Voorleggen aan Landelijke Indicatiecommissie. |
| Autoimmuun lymfoplastisch syndroom | 2011 | Zeer variabele klinische expressie en penetrantie niet compleet. Ernstige uiting bij deze patiënt. Besluit Landelijke Indicatiecommissie 'ja, mits'. | Paar ziet af van PGD. |
| Benigne Recurrente Intrahepatische cholestase (BRIC) | 2011 | Potentieel ernstige aandoening. Besluit Landelijke Indicatiecommissie 'ja, mits'. | De voorbereidingen lopen. |
| Long-chain hydroxyacyl CoA dehydrogenase deficiëntie (LCHAD) | 2011 | Belastende aandoening. Besluit Landelijke Indicatiecommissie 'ja, mits'. Werkgroep akkoord. | Paar ziet af van PGD. |
| XL Hypohydrotische Ectodermale Dysplasie (HED) | 2011 | Grote ziektelast. | Voorleggen aan Landelijke Indicatiecommissie. |

tabel 2 // overzicht aanvragen en uitspraken landelijke indicatiecommissie pgd 2012

| (Type) aandoening | Erfmodus | Uitspraak |
|---|---|---|
| Osteogenesis imperfecta type IV | AD | ja, mits |
| Ostegenesis imperfecta type I | AD | ja, mits |
| Cyclische neutropenie | AD | ja, mits |
| Cutane leiomyomatose | AD | ja, mits |
| Oculodentodigitale dysplasie (ODDD) | AD | ja, mits |
| Hypohydrotische Ectodermale Dysplasie (HED) | XL | ja, mits |



## *Lopend wetenschappelijk onderzoek binnen PGD Nederland*

De eerste resultaten van het promotieonderzoek van drs. Inge Derks-Smeets werden door prof. dr. W. Verpoest, gynaecoloog in het Universitair Ziekenhuis Brussel in juli 2012 gepresenteerd tijdens de jaarlijkse bijeenkomst van de European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) in Istanbul, Turkije. Er werd zowel een mondelinge presentatie als een press release gegeven over de resultaten van PGD voor erfelijke borst- en eierstokkanker door BRCA1/2-mutaties. De studie werd uitgevoerd in een samenwerkingsverband van PGD Nederland en het UZ Brussel. De onderzoeksgegevens laten zien dat PGD voor BRCA een goede reproductieve mogelijkheid is.

Binnen het lopende Pink Ribbon-project zijn in 2012 door drs. Inge Derks-Smeets en drs. Joyce Gietel-Habets de motieven en overwegingen van BRCA-paren die een rol spelen bij hun keuze omtrent PGD in kaart gebracht middels interviews. Daarnaast is er gestart met een studie naar bewustzijn, kennis en informatiebehoeften betreffende PGD onder BRCA-paren. Tenslotte loopt er een landelijke studie naar kennis, attitude en verwijsgedrag betreffende PGD voor BRCA onder mogelijke verwijzers. De verwachting is dat al deze studies in 2013 afgerond worden.

Drs. Guusje de Krom, promovendus en IVF-arts in het MUMC+ startte in 2012 met haar promotieonderzoek naar PGD bij paren met herhaalde miskramen waarvan een van de partners drager is van een structurele chromosoomafwijking. Een deel van het onderzoek richt zich op psychologische aspecten van PGD en de motivatie rondom de keuze voor wel of geen PGD bij deze paren. Een ander deel richt zich op ethische aspecten en overwegingen van deze paren omtrent de PGD-techniek. Tevens is Guusje de Krom gestart aan een vergelijkende studie naar de resultaten van PGD in vergelijking met natuurlijke conceptie voor paren met herhaalde miskraam waarvan een van de partners drager is van een structurele chromosoomafwijking.

In 2012 werd het door ZonMW gefinancierde project '*Long term safety, quality and ethics of Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD)*' opgestart.





Het project bestaat uit een empirisch en een ethisch deel. Projectleiders en promotoren zijn prof. dr. Christine de Die-Smulders en prof. dr. Guido de Wert. Dr. Wybo Dondorp en dr. Yvonne Arens zijn medeprojectleiders en copromotoren. Er werden twee promovendi aangesteld. Amber Gorsira, arts, startte op 1 augustus 2012 als promovendus van het empirische deel. Zij gaat de follow-up-studie van PGD-kinderen coördineren.
Melisa Soto-Lafontaine, die aan de Universiteit van Amsterdam en de KU Leuven is opgeleid tot medisch antropoloog en ethicus, startte in mei 2012 met haar promotieonderzoek naar de ethiek van PGD. Het onderzoeksproject richt zich op twee vragen: de indicatiestelling voor PGD en hoe in de PGD-praktijk gestalte moet worden gegeven aan de professionele verantwoordelijkheid voor het welzijn van het toekomstige kind. Om deze twee onderzoeksvragen te beantwoorden zal er een combinatie van kwalitatieve empirische studies (diepte-interviews, focusgroepen en workshops) met patiëntenorganisaties en medewerkers betrokken bij PGD, alsook een systematische review van wetenschappelijke literatuur en een normatieve ethische reflectie uitgevoerd worden.

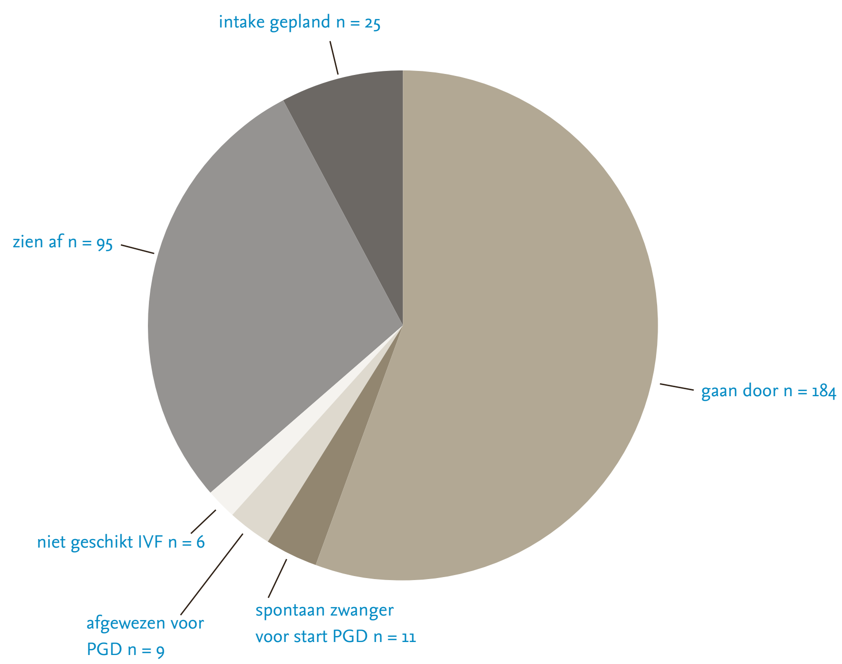
Drs. Suzanne Sallevelt, klinisch geneticus i.o. MUMC+, heeft haar promotieonderzoek *'Mitochondriële aandoeningen: reproductie en preventie'* verder uitgewerkt. Haar eerste onderzoeksgegevens werden in 2012 voor publicatie aanvaard door het Journal of Medical Genetics. De titel van de publicatie is '*Preimplantation genetic diagnosis in mitochondrial DNA disorders: challenge and success*'. Zij heeft tijdens de jaarlijkse bijeenkomst van de European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) in Istanbul, Turkije een presentatie gegeven over de ervaringen van PGD bij mitochondriële aandoeningen.

OVERZICHT PROMOVENDI PGD NEDERLAND

| Naam promovendus | Titel onderzoek | Start | Jaar promotie verwacht |
|---|---|---|---|
| Maartje van Rij | Reproductive options in Huntington's disease | 2009 | 2013 |
| Inge Smeets | Preimplantation genetic diagnosis for hereditary breast and ovarian cancer - patients' perspectives and clinical applicability | 01-07-2011 | 2016-2017 |
| Amber Gorsira | Long term safety, quality and ethics of preimplantation genetic diagnosis | 01-08-2012 | 2016 |
| Guusje de Krom | Preimplantation genetic diagnosis (PGD) in couples with recurrent miscarriage carrying a structural chromosomal abnormality | 01-11-2011 | 2016 |
| Melissa Soto-Lafontaine | Long term safety, quality and ethics of preimplantation genetic diagnosis | 01-05-2012 | 2016 |
| Suzanne Sallevelt | Mitochondriële aandoeningen: reproductie en preventie | 2011 | 2016-2017 |

# Patiëntgebonden activiteiten

figuur 1 // VERVOLGTRAJECT VAN DE IN 2012 NAAR HET MUMC+ VERWEZEN PAREN (N = 330)




## Verwijzingen

### *Verwijzingen PGD Nederland*

Paren die in aanmerking willen komen voor PGD kunnen rechtstreeks naar het MUMC+ verwezen worden voor een PGD-intake. Ook is het mogelijk dat zij eerst een informatief gesprek in een van de transportcentra hebben en daarna (eenmalig) een afspraak krijgen op de Polikliniek Klinische Genetica in Maastricht voor een PGD-intake. De IVF-behandeling kan plaatsvinden in het Maastricht UMC+ of in de transportcentra in het UMC Utrecht of UMC Groningen.

In totaal zijn er 331 paren verwezen voor een PGD-intake in het MUMC+. In 2011 werden 326 paren verwezen voor een PGD-intake, het aantal verwijzingen voor PGD is daarmee stabiel gebleven. 266 paren werden rechtstreeks verwezen naar het MUMC+ voor een PGD-intake en 65 paren vanuit één van de transportcentra.

### *Indicaties*

De indicaties voor de verwijzingen voor PGD in 2012 zijn weergegeven in *tabel 3*. In lijn met voorafgaande jaren zijn de autosomaal dominante aandoeningen de meest voorkomende reden om PGD te vragen (157/331 verwijzingen = 47%). Net als in 2011 is erfelijke borst- en eierstokkanker (BRCA1 of 2) de meest voorkomende indicatie om verwezen te worden voor PGD. Er waren vijf paren die twee indicaties hadden voor PGD. Het betrof de volgende combinaties:

- BRCA1-mutatie en dragerschap Duchenne spierdystrofie bij mevrouw;
- neurofibromatose type 1 (NF1) bij mevrouw en hereditaire multipele exostosen (HME1) bij meneer;
- Peutz Jeghers syndroom en porencephalie bij mevrouw;
- één paar met eerdere kinderen met spinale spieratrofie en Ataxie Oculomotore Apraxia type 1;
- één paar met eerdere kinderen met Gangliosidose type 1 en Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie (MAD-D);
- Saethre-Chotzen syndroom en familiare paragangliomen bij mevrouw.

### *Vervolgtraject van de paren die verwezen werden*

Van de 330 paren die rechtstreeks of via een transportcentrum verwezen werden naar het MUMC+ zijn er 184 (56%) gestart met PGD (*figuur 1*). 95 paren (29%) zagen af van PGD: 73 paren zagen af na het intakegesprek in het MUMC+ en 22 paren lieten na opgeroepen te zijn en/of schriftelijke informatie te hebben ontvangen weten af te zien van het intakegesprek. 25 paren (7%) hadden nog een intake gepland staan op 1 januari 2013.
Elf vrouwen (3%) waren spontaan zwanger bij de aanmelding voor PGD of bij het intakegesprek of besloten kort daarna tot een spontane zwangerschap. Voor hen was PGD voorlopig niet aan de orde. Zes paren (2%) bleken ongeschikt voor IVF:

- bij twee paren had de vrouw een verminderde ovariële reservecapaciteit;
- twee vrouwen hadden een te hoge body mass index om verantwoord een IVF-behandeling te kunnen ondergaan;
- bij één paar was sprake van een Hepatitis B-infectie bij de vrouw;
- één vrouw had een te hoge leeftijd om volgens de vigerende richtlijnen in aanmerking te kunnen komen voor PGD (> = 40 jaar).

Negen paren (3%) werden voor behandeling afgewezen door de werkgroep PGD MUMC+.

## Behandelingen

### *Aantal gestarte behandelingen en resultaten PGD Nederland*

In totaal werden er in 2012 315 PGD-cycli gestart bij 234 paren. In totaal zijn er 273 PGD-analyses gedaan: 163 PCR-analyses en 110 FISH-analyses (*tabel 4*).
In twee dooicycli van cryo-embryo's ingevroren voor biopsie en analyse, is een analyse gedaan. Daarnaast werden in 47 dooicycli cryo-embryo's ontdooid, die na analyse ingevroren waren. Deze hebben geresulteerd in 45 embryotransfers en in vijf doorgaande zwangerschappen.

Er zijn 143 cycli gestart in het MUMC+, 113 cycli in het UMCU en 59 cycli in het UMCG.

tabel 3 // INDICATIES VOOR VERWIJZINGEN IN 2012, N = 330

| | Totaal PGD Nederland |
|---|---|
| | 330 |
| Autosomaal dominant (AD)* | 157 |
| Erfelijke borstkanker (BRCA1/2) | 40 |
| Erfelijke borstkanker (BRCA1) en Duchenne (DMD) | 1 |
| Myotone dystrofie type 1 (DM1)(DMPK) | 20 |
| Ziekte van Huntington (HTT)** | 14 |
| Erfelijke darmkanker, niet polyposis (HNPCC) (4 MLH1, 1 MSH2. 2 MSH6) | 7 |
| Familiaire adenomateuze polyposis coli (FAP)(APP) | 8 |
| Neurofibromatose 1 (NF1) | 8 |
| AD polycysteuze nierziekte type 1 (ADPKD1) | 4 |
| Hereditaire motore en sensore polyneuropathie type 1 (HMSN1) (PMP22) | 4 |
| Hereditaire multipele exostosen type 1 (HME) (EXT1) | 3 |
| Marfan syndroom (FBN1) | 3 |
| Brugada syndroom (SCN5a) | 2 |
| Crouzon syndroom (FGFR2) | 2 |
| Li Fraumeni syndroom (P53) | 2 |
| Osteogenesis imperfecta (OI) type I/IV (COL1A1) | 2 |
| Tubereuze sclerose type 2 (TSC2) | 2 |
| Amyotrofiesche lateraalsclerose frontotemporale dementie (ALS-FTD)(C9orf72) | 1 |
| Atypisch Hemolytisch Uremisch syndroom (aHUS) (CFH) | 1 |
| Cleido Craniale Dysostosis (RUNX2) | 1 |
| Congenitaal centraal hypoventilatie syndroom (PHOX2B) | 1 |
| Cowden syndroom (PTEN) | 1 |
| Cutane leiomyomatosis (FH) | 1 |
| Cyclische neutropenie (ELA2) | 1 |
| Dilaterende cardiomyopathie (DCM) (MYH7) | 1 |
| Doofheid (WFS1) | 1 |
| Ectodermale dysplasie ectrodactylie clefting syndroom (EEC)(EEC1) | 1 |
| Ehlers Danlos syndroom type 4 (COL3A1) | 1 |
| Epidermolytische hyperkeratose (KRT1) | 1 |
| Erfelijke maagkanker (CDH1) | 1 |
| Facio scapulo humerale spierdystrofie (FSHD) | 1 |
| Gorlin syndroom (PTCH1) | 1 |
| Greig syndroom (GLI3) | 1 |
| Hereditaire motore en sensore polyneuropathie type 2 (HMSN2) (MFN2) | 1 |
| Kegelstaafdystrofie (GUCY2D) | 1 |
| Larssen syndroom (FLNB) | 1 |
| Multipele endocriene neoplasie 2A (MEN2A)(RET) | 1 |
| Neurofibromatose 1 (NF1) en Hereditaire multipele exostosen (EXT1) | 1 |
| Noonan syndroom (PTPN11) | 1 |
| Oculodentodigitaal syndroom (ODDD)(GJA1) | 1 |
| Paroxysmale ventrikel fibrilleren (DPP6 locus) | 1 |
| Peutz Jeghers syndroom (STK11) en Porencephalie (COL4A1) | 1 |
| Retinoblastoom (RB1) | 1 |
| Rieger syndroom (PITX2) | 1 |
| Saethre-Chotzen syndroom (TWIST1) en familiaire paragangliomen (SDHB) | 1 |
| Schwannomatose (SMARCB1) | 1 |
| Spastische Paraplegie type 3a (SPG 3a)(ATL1) | 1 |
| Spastische Paraplegie type 4 (SPG 4)(SPAST) | 1 |
| Spinocerebellaire ataxie 3 (SCA3)(ATXN3) | 1 |
| Treacher Collins syndroom (TCOF1) | 1 |
| Von Hippel Lindau (VHL) | 1 |
| Warts Hypogammaglobulinemia Infections Myelokathexis (WHIM)(CXCR4) | 1 |
| Autosomaal recessief (AR) | 49 |
| Spinale spieratrofie type 1/ 2 (SMN) | 9 |
| Spinale spieratrofie type 1 (SMN) en Ataxie Oculomotore Apraxie type 1 (APTX) | 1 |
| Cystische fibrose (CF)(CFTR) | 8 |
| Beta thalassemie (HBB) | 2 |
| Omenn syndroom (RAG1) | 2 |
| Sikkelcelanemie (HBB) | 2 |
| Smith-Lemli-Opitz (DHCR7) | 2 |
| Ziekte van Pompe (GAA) | 2 |
| Achromatopsie type 3 (CNGB3) | 1 |
| Albinisme (OCA1) | 1 |
| Alfa1 Antitrypsine deficiëntie (SERP1NA1) | 1 |
| AR polycysteuze nierziekte (ARPKD)(FCYT) | 1 |
| Arthrogrypose renal dysfunction cholestase (ARC) syndroom (VPSS33B) | 1 |
| Ataxie van Friedreich (FXN) | 1 |
| Complex V Deficiëntie (ATPAF2) | 1 |
| Congenitaal Nefrotisch Syndroom (CNS)(NPHS1) | 1 |
| Desbuquois skeletdysplasie (CANT1) | 1 |
| Gangliosidose type 1 (GM1)(GLB1) | 1 |
| Gangliosidose type 1 (GM1)(GLB1) en Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficientie (MADD)( | 1 |
| Glycogeen stapelingsziekte (GSD1A) | 1 |
| Molybdenum Cofactor deficientie (MOCS1) | 1 |
| Pendred syndroom (SCL26A4) | 1 |
| Sanfilippo type B (NAGLU) | 1 |
| Schwachman Diamond syndroom (SBDS) | 1 |
| Short Rib Polydactylie syndroom (DYNC2H1) | 1 |
| VICI syndroom (EPG5) | 1 |
| Ziekte van Hurler (IDUA) | 1 |
| Ziekte van Krabbe (GALC) | 1 |
| Leber congenitale amaurosis (LRAT) | 1 |
| X-gebonden | 40 |
| Fragiele X syndroom (FMR1) | 8 |
| Hemofilie A/B (3 F8, 3 F9) | 6 |
| Adrenoleucodystrofie (ABCD1) | 4 |
| Duchenne/Becker spierdystrofie (DMD/BMD) | 3 |
| Incontinentia pigmenti (NEMO) | 3 |
| Retinoschisis (RS1) | 3 |
| Agammaglobulinemie (ATK) | 1 |
| Alport syndroom (COL4A5) | 1 |
| Hunter syndroom (IDS) | 1 |
| Lowe syndroom (OCRL) | 1 |
| Multiple congenital anomaly seizurs syndrome 2 (PIGA) | 1 |
| Pelizeus Merzbacher syndroom (PLP1) | 1 |
| Severe Combined Immuundeficientie (SCID)(IL2RG) | 1 |
| Spondyloepimetafysaire dysplasie (SEMD)(MATN3) | 1 |
| XL lymfoproliferatieve ziekte (SH2D1A) | 1 |
| XL Hypohydrotische ectodermale dysplasie (ED1) | 1 |
| Ziekte van Fabry (GLA) | 1 |
| Ziekte van Kennedy (AR) | 1 |
| Ziekte van Norrie (NDP) | 1 |
| Mitochondrieel | 3 |
| MELAS (m.3243A>G) | 3 |
| Chromosomale afwijking | 81 |
| Reciproke translocatie | 50 |
| Robertsoniaanse translocatie | 23 |
| Para- of pericentrische inversie | 4 |
| 22q11 deletie | 1 |
| 47,XX, del(9)q22.32q31)dn+r(9) | 1 |
| arr1q21.1q21.2(145,89,746-147897,962)XL1 | 1 |
| 22q11.21 duplicatie | 1 |

* Bij de ziektebeelden wordt tussen haakjes zowel de afkorting van de ziekte genoemd alsook het betrokken gen

** Waarvan twee exclusie

tabel 4 // PGD NEDERLAND: AANTAL GESTARTE PGD-BEHANDELINGEN EN ZWANGERSCHAPSPERCENTAGES IN 2012

| | Totaal MUMC+ | Totaal UMCU | Totaal UMCG | Totaal PCR | Totaal FISH | Totaal PGD Nederland | Totaal PGD Nederland | Totaal PGD Nederland |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 2012 | 2012 | 2012 | 2011 | 2010 |
| Gestarte paren | 105 | 89 | 40 | 142 | 92 | 234 | 190 | 148 |
| Gestarte cycli | 143 | 113 | 59 | 188 | 127 | 315 | 251 | 209 |
| Dooicycli van cryo-embryo's ingevroren voor analyse* | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 | 2 | 6 | 3 |
| Eicelpuncties | 125 | 102 | 52 | 169 | 110 | 279 | 208 | 174 |
| Cycli met analyse** | 122 | 99 | 52 | 163 | 110 | 273 | 207 | 165 |
| Dooicycli van cryo-embryo's ingevroren na analyse *** | 15 | 24 | 8 | 38 | 9 | 47 | 46 | 23 |
| Cycli met embryotransfer in verse cyclus | 99 | 78 | 46 | 137 | 86 | 223 | 151 | 125 |
| Cycli met embryotransfer in een dooicyclus **** | 15 | 24 | 6 | 36 | 9 | 45 | 46 | 21 |
| Doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse cyclus | 24 | 30 | 6 | 35 | 25 | 60 | 38 | 28 |
| Doorgaande zwangerschap > 12 weken na dooicyclus | 2 | 3 | 0 | 4 | 1 | 5 | 5 | 2 |
| Doorgaande zwangerschap > 12 weken totaal | 26 | 33 | 6 | 39 | 26 | 65 | 43 | 30 |
| % doorgaande zwangerschap > 12 weken per gestarte verse cyclus | 16,8 | 26,5 | 10,2 | 18,6 | 19,7 | 19,0 | 15,1 | 13,4 |
| % doorgaande zwangerschap > 12 weken per eicelpunctie in verse cyclus | 19,2 | 29,4 | 11,5 | 20,7 | 22,7 | 21,5 | 18,3 | 16,1 |
| % doorgaande zwangerschap > 12 weken per terugplaatsing in verse cyclus | 24,2 | 38,5 | 13,0 | 25,5 | 29,1 | 26,9 | 25,2 | 22,4 |
| % doorgaande zwangerschap > 12 weken per terugplaatsing in dooicyclus | 13,3 | 12,5 | 0,0 | 11,1 | 11,1 | 11,1 | 13,2 | 9,5 |

* Ontdooien, biopsie en analyse in 2012 van embryo's die in een eerdere cyclus ingevroren zijn

** Inclusief analyses van ontdooide cryo-embryo's ingevroren voor analyse met dooidatum in 2012

*** Ontdooien in 2012 van embyro's die in een eerdere cyclus na analyse zijn ingevroren

**** Terugplaatsing van ontdooide cryo-embryo's die voor of na analyse ingevroren zijn

Er werden zes cycli bij vier paren gestart in het UMCG met satelliet-PGD-PCR, in samenwerking met het MUMC+. Het betrof drie cycli voor myotone dystrofie (DM) type 1, twee cycli voor SCA type 3 en één cyclus voor BRCA. De stimulatie vond plaats in het UMCG, de eicelpunctie en terugplaatsing vonden plaats in het MUMC+. Deze cycli en de resultaten hiervan zijn gerapporteerd bij het UMCG.
Het doorgaande zwangerschapspercentage per terugplaatsing na een verse cyclus bedroeg in het MUMC+ 24,2%, in het UMCU 38,5% en in het UMCG 13,0% per terugplaatsing na een verse cyclus *(tabel 4)*.
In totaal ontstonden in 2012 65 doorgaande zwangerschappen na PGD. Het zwangerschapspercentage per terugplaatsing voor PGD Nederland als geheel, was 26,9% na een verse cyclus en 11,1% na een dooicyclus. Ten opzichte van 2011 is het zwangerschapspercentage per terugplaatsing na een verse cyclus licht gestegen (26,9% versus 25,2%). Het zwangerschapspercentage per gestarte verse cyclus bedroeg in 2012 19% en in 2011 15,1%.
Er werd één FISH-analyse uitgevoerd voor transport-PGD met het Universitair Ziekenhuis Brussel. Dit betrof een paar dat reeds drie behandelingen in Nederland had ondergaan en voor een vierde behandeling naar Brussel is gegaan. Het paar verzocht PGD in verband met een reciproke translocatie bij meneer en mevrouw. Deze analyse is niet meegenomen in de rapportage van dit jaarverslag.

## *Verdeling over de centra*

### *MUMC+*

In 2012 werden er in het MUMC+ 94 PCR-cycli bij 67 paren gestart. Er waren 83 eicelpuncties. In één cyclus zijn cryo-embryo's ontdooid welke voor analyse waren ingevroren. In tachtig cycli vond een analyse plaats. In twaalf dooicycli werden cryo-embryo's ontdooid die na analyse waren ingevroren. Er was een terugplaatsing in 65 verse cycli en in twaalf dooicycli. Er ontstonden zestien doorgaande zwangerschappen: vijftien na een verse cyclus en één na een dooicyclus. De percentages doorgaande zwangerschappen voor PGD in het MUMC+ in verband met PCR-diagnostiek bedragen 16,9% per eicelpunctie, 21,4% per terugplaatsing in een verse cyclus en 8,3% na een dooicyclus.
In 2012 werden er in het MUMC+ 49 FISH-cycli bij 38 paren gestart. Er waren 42 eicelpuncties. Er waren geen analyses van embryo's die in een eerder gestarte cyclus ingevroren waren. In 42 cycli vond een analyse plaats. Er was een terugplaatsing in 34 verse cycli en in drie dooicycli. Er ontstonden tien doorgaande zwangerschappen: negen na een verse cyclus en één na een dooicyclus. De percentages doorgaande zwangerschappen voor PGD in het MUMC+ met FISH-diagnostiek bedragen 18,4% per gestarte verse cyclus, 26,5% per terugplaatsing in een verse cyclus en 33,3% na een dooicyclus.
In het MUMC+ bedroeg het percentage doorgaande zwangerschappen per gestarte verse cyclus in 2012 16,8% *(tabel 5 )*.

tabel 5 // MUMC+: AANTAL GESTARTE PGD-BEHANDELINGEN EN ZWANGERSCHAPSPERCENTAGES IN 2012

| | PCR MUMC+ 2012 | FISH MUMC+ 2012 | Totaal MUMC+ 2012 | Totaal MUMC+ 2011 | Totaal MUMC+ 2010 |
|---|---|---|---|---|---|
| Gestarte paren | 67 | 38 | 105 | 88 | 69 |
| Gestarte cycli | 94 | 49 | 143 | 118 | 97 |
| Dooicycli cryo-embryo's ingevroren voor analyse* | 1 | 0 | 1 | 6 | 3 |
| Eicelpuncties | 83 | 42 | 125 | 92 | 89 |
| Cycli met analyse** | 80 | 42 | 122 | 93 | 84 |
| Dooicycli van cryo-embryo's ingevroren na analyse *** | 12 | 3 | 15 | 7 | 1 |
| Cycli met embryotransfer in verse cyclus | 65 | 34 | 99 | 65 | 61 |
| Cycli met embryotransfer in een dooicyclus **** | 12 | 3 | 15 | 8 | 4 |
| Doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse cyclus | 15 | 9 | 24 | 18 | 14 |
| Doorgaande zwangerschap > 12 weken na dooicyclus | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 |
| Doorgaande zwangerschap > 12 weken totaal | 16 | 10 | 26 | 20 | 15 |
| % doorgaande zwangerschap > 12 weken per gestarte verse cyclus | 16,0 | 18,4 | 16,8 | 15,3 | 14,4 |
| % doorgaande zwangerschap > 12 weken per eicelpunctie in verse cyclus | 16,9 | 21,4 | 19,2 | 19,6 | 15,7 |
| % doorgaande zwangerschap > 12 weken per terugplaatsing in verse cyclus | 21,4 | 26,5 | 24,2 | 27,7 | 23,0 |
| % doorgaande zwangerschap > 12 weken per terugplaatsing in dooicyclus | 8,3 | 33,3 | 13,3 | 25,0 | 25,0 |

* Ontdooien, biopsie en analyse in 2012 van embryo's die in een eerdere cyclus ingevroren zijn

** Inclusief analyses van ontdooide cryo-embryo's ingevroren voor analyse met dooidatum in 2012

*** Ontdooien in 2012 van embyro's die in een eerdere cyclus na analyse zijn ingevroren

**** Terugplaatsing van ontdooide cryo-embryo's die voor of na analyse ingevroren zijn

tabel 6 // UMCU: AANTAL GESTARTE PGD-BEHANDELINGEN EN ZWANGERSCHAPSPERCENTAGES IN 2012

| | PCR UMCU 2012 | FISH UMCU 2012 | Totaal UMCU 2012 | Totaal UMCU 2011 | Totaal UMCU 2010 |
|---|---|---|---|---|---|
| Gestarte paren | 53 | 36 | 89 | 76 | 62 |
| Gestarte cycli | 65 | 48 | 113 | 99 | 87 |
| Dooicycli cryo-embryo's ingevroren voor analyse* | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Eicelpuncties | 60 | 42 | 102 | 85 | 75 |
| Cycli met analyse** | 57 | 42 | 99 | 84 | 71 |
| Dooicycli van cryo-embryo's ingevroren na analyse *** | 21 | 3 | 24 | 37 | 21 |
| Cycli met embryotransfer in verse cyclus | 49 | 29 | 78 | 62 | 57 |
| Cycli met embryotransfer in een dooicyclus **** | 21 | 3 | 24 | 37 | 19 |
| Doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse cyclus | 17 | 13 | 30 | 15 | 12 |
| Doorgaande zwangerschap > 12 weken na dooicyclus | 3 | 0 | 3 | 3 | 1 |
| Doorgaande zwangerschap > 12 weken totaal | 20 | 13 | 33 | 18 | 13 |
| % doorgaande zwangerschap > 12 weken per gestarte verse cyclus | 26,2 | 27,1 | 26,5 | 15,2 | 13,8 |
| % doorgaande zwangerschap > 12 weken per eicelpunctie in verse cyclus | 28,3 | 31,0 | 29,4 | 17,6 | 16,0 |
| % doorgaande zwangerschap > 12 weken per terugplaatsing in verse cyclus | 34,7 | 44,8 | 38,5 | 24,2 | 21,1 |
| % doorgaande zwangerschap > 12 weken per terugplaatsing in dooicyclus | 14,3 | 0,0 | 12,5 | 8,1 | 5,3 |

* Ontdooien, biopsie en analyse in 2012 van embryo's die in een eerdere cyclus ingevroren zijn

** Inclusief analyses van ontdooide cryo-embryo's ingevroren voor analyse met dooidatum in 2012

*** Ontdooien in 2012 van embyro's die in een eerdere cyclus na analyse zijn ingevroren

**** Terugplaatsing van ontdooide cryo-embryo's die voor of na analyse ingevroren zijn

tabel 7 // UMCG: AANTAL GESTARTE PGD-BEHANDELINGEN EN ZWANGERSCHAPSPERCENTAGES IN 2012

| | PCR UMCG | Satelliet-PCR UMCG-MUMC+ | FISH UMCG | Totaal UMCG | Totaal UMCG | Totaal UMCG |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2012 | 2012 | 2012 | 2012 | 2011 | 2010 |
| Gestarte paren | 18 | 4 | 18 | 40 | 26 | 17 |
| Gestarte cycli | 23 | 6 | 30 | 59 | 34 | 25 |
| Dooicycli cryo-embryo's ingevroren voor analyse* | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Eicelpuncties | 20 | 6 | 26 | 52 | 31 | 10 |
| Cycli met analyse** | 21 | 5 | 26 | 52 | 30 | 10 |
| Dooicycli van cryo-embryo's ingevroren na analyse *** | 5 | 0 | 3 | 8 | 2 | 1 |
| Cycli met embryotransfer in verse cyclus | 18 | 5 | 23 | 46 | 24 | 6 |
| Cycli met embryotransfer in een dooicyclus **** | 3 | 0 | 3 | 6 | 1 | 1 |
| Doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse cyclus | 2 | 1 | 3 | 6 | 5 | 2 |
| Doorgaande zwangerschap > 12 weken na dooicyclus | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Doorgaande zwangerschap > 12 weken totaal | 2 | 1 | 3 | 6 | 5 | 2 |
| % doorgaande zwangerschap > 12 weken per gestarte verse cyclus | 8,7 | 16,7 | 10,0 | 10,2 | 14,7 | 8,0 |
| % doorgaande zwangerschap > 12 weken per eicelpunctie in verse cyclus | 10,0 | 16,7 | 11,5 | 11,5 | 16,1 | 20,0 |
| % doorgaande zwangerschap > 12 weken per terugplaatsing in verse cyclus | 11,1 | 20,0 | 13,0 | 13,0 | 20,8 | 33,3 |
| % doorgaande zwangerschap > 12 weken per terugplaatsing in dooicyclus | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |

* Ontdooien, biopsie en analyse in 2012 van embryo's die in een eerdere cyclus ingevroren zijn

** Inclusief analyses van ontdooide cryo-embryo's ingevroren voor analyse met dooidatum in 2012

*** Ontdooien in 2012 van embyro's die in een eerdere cyclus na analyse zijn ingevroren

**** Terugplaatsing van ontdooide cryo-embryo's die voor of na analyse ingevroren zijn

*UMCU*

In 2012 werden er in het UMCU 65 PCR-cycli bij 53 paren gestart. Er waren zestig eicelpuncties. In 57 cycli vond een analyse in het MUMC+ plaats. In 21 dooicycli werden cryo-embryo's ontdooid, die na analyse waren ingevroren. Er was een terugplaatsing in 49 verse cycli en in 21 dooicycli. Er ontstonden twintig doorgaande zwangerschappen: zeventien na een verse cyclus en drie na een dooicyclus.

De percentages doorgaande zwangerschappen voor transport-PGD met het UMCU in verband met PCR-diagnostiek bedragen 26,2% per gestarte verse cyclus, 34,7% per terugplaatsing in een verse cyclus en 14,3% in een dooicyclus.

In 2012 werden er in het UMCU 48 FISH-cycli bij 36 paren gestart. Er waren 42 eicelpuncties. In 42 cycli vond een analyse plaats. In drie dooicycli werden cryo-embryo's ontdooid die na analyse zijn ingevroren. Er was een terugplaatsing in 29 verse cycli en drie dooicycli. Er ontstonden dertien doorgaande zwangerschappen na een terugplaatsing in een verse cyclus. Het percentage doorgaande zwangerschappen voor transport-PGD met FISH-diagnostiek in het UMCU bedroeg 27,1% per gestarte verse cyclus en 44,8% per terugplaatsing in een verse cyclus. Bijzonder te vermelden is dat één paar voor de derde keer doorgaand zwanger is geworden na een PGD-FISH-cyclus in het UMCU. Dit paar kreeg in eerdere jaren al twee gezonde kinderen middels PGD.

In het UMCU bedroeg het percentage doorgaande zwangerschappen per gestarte verse cyclus in 2012 26,5% *(tabel 6)*.

*UMCG*

In 2012 is het UMCG gestart met transport-PGD voor PGD-PCR-cyli. Er werden in het UMCG 23 PCR-cycli bij achttien paren gestart. Er waren twintig eicelpuncties. In één dooicyclus zijn cryo-embryo's ontdooid welke voor analyse waren ingevroren. In totaal vond in 21 cycli een analyse in het MUMC+ plaats. In vijf dooicycli zijn cryo-embryo's ontdooid, die na analyse zijn ingevroren. Er was een terugplaatsing in achttien verse cycli en drie dooicycli, resulterend in twee doorgaande zwangerschappen na een verse cyclus.

De percentages doorgaande zwangerschappen voor transport-PGD met het UMCG in verband met PCR-diagnostiek bedragen 8,7% per gestarte verse cyclus en 11,1% per terugplaatsing in een verse cyclus.

In het kader van satelliet-PGD-PCR zijn in 2012 zes cycli gestart bij vier paren, resulterend in zes eicelpuncties. In vijf cycli vond een analyse plaats. Er ontstond één doorgaande zwangerschap. De percentages doorgaande zwangerschappen voor satelliet-PGD met het UMCG in verband met PCR-diagnostiek bedragen 16,7% per gestarte verse cyclus en 20% per terugplaatsing in een verse cyclus.

In 2012 werden er in het UMCG dertig FISH-cycli bij achttien paren gestart. Er waren 26 eicelpuncties. In 26 cycli vond een analyse plaats. In drie dooicycli werden cryo-embryo's ontdooid die na analyse waren ingevroren. Er was een terugplaatsing in 23 verse cycli en drie dooicycli, resulterend in drie doorgaande zwangerschappen na een verse cyclus.

Het percentage doorgaande zwangerschappen voor transport-PGD met FISH-diagnostiek in het UMCG bedroeg 10,2% per gestarte verse cyclus en 13,0% per terugplaatsing in een verse cyclus.

In het UMCG bedroeg het percentage doorgaande zwangerschappen per gestarte verse cyclus in 2012 10,2% *(tabel 7)*.

tabel 8 // INDICATIES VOOR GESTARTE PGD-BEHANDELINGEN IN 2012, PER CENTRUM

| PGD-methode en indicatie naar erfmodus | Aantal paren | Aantal cycli | Cycli MUMC+ | Cycli UMCU | Cycli UMCG |
|---|---|---|---|---|---|
| PCR | | | | | |
| Autosomaal dominant * | 100 | 131 | 68 | 44 | 19 |
| Ziekte van Huntington (HTT) | 21 | 27 | 16 | 6 | 5 |
| Erfelijke borst- en eierstokkanker (BRCA1/2) | 20 | 25 | 15 | 7 | 3 |
| Myotone dystrofie type 1 (DM1)(DMPK) | 16 | 20 | 8 | 9 | 3 |
| Familiaire adenomateuze polyposis coli (FAP)(APP) | 8 | 13 | 8 | 3 | 2 |
| Spino cerebellaire ataxie type 3 (SCA3)(ATXN3) | 5 | 7 | 3 | | 4 |
| Marfan syndroom (FBN1) | 4 | 5 | 1 | 2 | 2 |
| Neurofibromatose 1 (NF1) | 4 | 4 | 2 | 2 | |
| Cowden syndroom (PTEN) | 2 | 3 | 2 | 1 | |
| Erfelijke maagkanker (CDH1) | 2 | 3 | 3 | | |
| Familiaire atypische multiple mole-melanoma (FAMMM) (CDKN2A) | 2 | 3 | 1 | 2 | |
| Alagille syndroom (JAG1) | 1 | 2 | | 2 | |
| Branchio-Oto-Renaal (BOR) syndroom (EYA1) | 1 | 2 | 2 | | |
| Frontotemporale dementie (TAU) | 1 | 2 | 2 | | |
| Hereditary Cerebral Hemorrhage (HCHWA-D) (APP) | 2 | 2 | | 2 | |
| Heriditaire motore en sensore neuropathie type 1 (HMSN1)(PMP22) | 1 | 2 | 2 | 2 | |
| Retinoblastoom (RB1) | 1 | 2 | | | |
| Heriditaire motore en sensore neuropathie (HMSN2)(MFN2) | 1 | 1 | 1 | | |
| Heriditaire multiple exostosen type 1 (HME1) (EXT1) | 1 | 1 | | 1 | |
| Nemaline myopathie (ACTA1) | 1 | 1 | | 1 | |
| Porencephalie (COL4A1) | 1 | 1 | | 1 | |
| Spino cerebellaire ataxie type 17 (SCA17)(TBP) | 1 | 1 | 1 | | |
| Treacher Collins syndroom (TCOF1) | 1 | 1 | | 1 | |
| Tubereuze sclerose complex 1 (TSC1) | 1 | 1 | 1 | | |
| Tubereuze sclerose complex 2 (TSC2) | 1 | 1 | | 1 | |
| Von Hippel Lindau (VHL) | 1 | 1 | | 1 | |
| Autosomaal recessief | 26 | 34 | 12 | 14 | 8 |
| Cystische fibrose (CF)(CFTR) | 10 | 10 | 3 | 5 | 2 |
| Pontocerebellaire hypoplasie type 2 (PCH2)(TSEN54) | 2 | 5 | | 3 | 2 |
| Spinale spieratrofie type I/II (SMA) | 3 | 4 | 2 | 1 | 1 |
| Congenitale Merosine Negatieve Spierdystrofie (LAMA2) | 1 | 2 | | 2 | |
| Morbus-Sandhoff (HEXB) | 1 | 2 | 2 | | |
| Walker-Warburg syndroom (FKRP) | 1 | 2 | | | 2 |
| Zellweger syndroom (PEX1) | 1 | 2 | 2 | | |
| Beta thalassemie (HBB) | 1 | 1 | 1 | | |
| Carbohydrate deficiënt glycoproteïne-syndroom (CDG1A)(PMM2) | 1 | 1 | | 1 | |
| Congenitale doofheid (GJB2) | 1 | 1 | 1 | | |
| Ellis von Crefeld syndroom (EVC2) | 1 | 1 | | | 1 |
| Glycogeen stapelingsziekte type 1b (G6PT1) | 1 | 1 | | 1 | |
| Smith-Lemli-Opitz syndroom (DHCR7) | 1 | 1 | | 1 | |
| Ziekte van Pompe (GAA) | 1 | 1 | 1 | | |
| X-gebonden | 15 | 22 | 13 | 7 | 2 |
| Fragiele X syndroom (FMR1) | 8 | 13 | 7 | 4 | 2 |
| Retinitis Pigmentosa XL (RPGR) | 1 | 3 | 3 | | |
| Duchenne/Becker Spierdystrofie (DMD/BMD) | 2 | 2 | 1 | 1 | |

| PGD-methode en indicatie naar erfmodus | Aantal paren | Aantal cycli | Cycli MUMC+ | Cycli UMCU | Cycli UMCG |
|---|---|---|---|---|---|
| Adrenoleucodystrofie (ABCD1) | 1 | 1 | 1 | | |
| Hemofilie A (F8) | 1 | 1 | | 1 | |
| Lymfangioproliferatieve ziekte (SH2D1A) | 1 | 1 | 1 | | |
| Periventriculaire nodulaire heterotopie (FLN1) | 1 | 1 | | 1 | |
| Mitochondrieel | 1 | 1 | 1 | | |
| MERRF (m.8344A>G) | 1 | 1 | 1 | | |
| Totaal PCR | 142 | 188 | 94 | 65 | 29 |
| FISH | | | | | |
| X-gebonden | 22 | 31 | 13 | 6 | 12 |
| Alport syndroom XL (COL4A5) | 1 | 3 | 3 | | |
| Hemofilie A/B (F8/F9) | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 |
| Lowe Syndroom (OCRL) | 1 | 3 | 0 | | 3 |
| Nefrogene diabetes insipidus (AVPR2) | 2 | 3 | 2 | 1 | |
| Duchenne/Becker spierdystrofie (DMD/BMD) | 2 | 2 | 1 | | 1 |
| Erfelijke borst- en eierstokkanker (BRCA1) | 1 | 2 | 0 | 2 | |
| Retinitis pigmentosa XL (RP2/RPGR) | 1 | 2 | 0 | | 2 |
| Severe combined immuundeficiëntie (SCID)(ILGR2) | 2 | 2 | 1 | | 1 |
| SOX3 | 1 | 2 | | | 2 |
| Spondylo-epimetafysaire dysplasie (SEMD)(MATN3) | 1 | 2 | | | 2 |
| Adrenoleucodystrofie (ABCD1) | 1 | 1 | 1 | | |
| Agammaglobulinemie (ATK) | 1 | 1 | | 1 | |
| Hypofosfatemische rachitis (PHEX) | 1 | 1 | 1 | | |
| Leri Weill dyschondrosteosis (SHOX) | 1 | 1 | 1 | | |
| Mohr-Tranebjaerg syndroom (TIMM8A) | 1 | 1 | | 1 | |
| Retinoschisis (RS1) | 1 | 1 | 1 | | |
| Simpson Golabi Behmel syndroom (GPC3) | 1 | 1 | 1 | | |
| Mitochondriële aandoening | 1 | 1 | 1 | | |
| Leber heriditaire optic neuropathie (LHON) | 1 | 1 | 1 | | |
| FISH structuele chromosoomafwijking | 69 | 95 | 35 | 42 | 18 |
| Reciproke translocatie vrouw drager | 26 | 39 | 6 | 18 | 15 |
| Reciproke translocatie man drager | 19 | 24 | 10 | 13 | 1 |
| Robertsoniaanse translocaties man drager | 4 | 4 | 1 | 3 | |
| Robertsoniaanse translocaties vrouw drager | 13 | 17 | 9 | 7 | 1 |
| Deletie | 2 | 4 | 4 | | |
| Inversie | 2 | 3 | 2 | 1 | |
| Insertie | 2 | 2 | 1 | | 1 |
| Recidiverende trisomie 21 | 1 | 2 | 2 | | |
| Totaal FISH | 92 | 127 | 49 | 48 | 30 |
| Totaal alle indicaties* | 234 | 315 | 143 | 113 | 59 |

* Bij de ziektebeelden wordt tussen haakjes zowel de afkorting van de ziekte genoemd alsook het betrokken gen

** Inclusief voortijdig afgebroken behandelingen (cancels), exclusief analyse en terugplaatsingen van ingevroren embryo's

tabel 9 // overzicht aantal zwangerschappen na pgd in 2012

| | MUMC+ | UMCU | UMCG | Totaal |
|---|---|---|---|---|
| Zwanger | | | | |
| Aantal vrouwen | 39 | 46 | 12 | 97 |
| Aantal vrouwen 2x zwanger middels PGD | 2 | 1 | 0 | 3 |
| Positieve zwangerschapstesten | 41 | 47 | 12 | 100 |
| Positieve zwangerschapstesten na verse cyclus | 39 | 42 | 12 | 93 |
| Positieve zwangerschapstesten na dooicyclus | 2 | 5 | 0 | 7 |
| Klinische zwangerschap met positieve hartactie | 29 | 33 | 6 | 68 |
| Klinische zwangerschap met positieve hartactie na verse cyclus | 27 | 30 | 6 | 63 |
| Klinische zwangerschap met positieve hartactie na dooicyclus | 2 | 3 | 0 | 5 |
| Doorgaande zwangerschap > 12 weken | 26 | 33 | 6 | 65 |
| Doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse cyclus | 24 | 30 | 6 | 60 |
| Doorgaande zwangerschap > 12 weken na dooicyclus | 2 | 3 | 0 | 5 |



### *Indicaties voor gestarte PGD-behandelingen*

In *tabel 8* zijn de indicaties voor behandelingen die gestart zijn in 2012 weergegeven per centrum. Een verhoogd risico op een kind met een autosomaal dominante aandoening is de meest voorkomende reden voor PGD (131 cycli bij 100 paren). In de groep van autosomaal dominante aandoeningen was de ziekte van Huntington (27 cycli bij 21 paren) de meest voorkomende indicatie voor het starten van PGD. Daarna volgde een mutatie in het BRCA1- of BRCA2-gen (erfelijke borst- en eierstokkanker, 25 cycli bij twintig paren) en myotone dystrofie type 1 (DM1, twintig cycli bij zestien paren).

In 2012 werd bij één paar geslachtsbepaling, middels de FISH-techniek gedaan in verband met een BRCA1-mutatie en werden alleen jongens teruggeplaatst. Dit is een uitzondering, daar normaliter gekozen wordt voor op de mutatie gericht PGD-onderzoek bij BRCA. De reden hiervoor was dat gezien de leeftijd van mevrouw een PGD-behandeling met PCR-diagnostiek niet meer haalbaar was.

### *Complicaties in het laboratorium*

In een PGD-PCR-cyclus in het UMCG van een paar met als indicatie cystische fibrosis (CF), bestond onduidelijkheid over het te volgen biopsiebeleid. Uit voorzorg is na de eicelpunctie besloten alle embryo's in te vriezen voor analyse. In een latere dooicyclus zijn deze cryo-embryo's ontdooid, gebiopteerd en geanalyseerd. Er kwam geen zwangerschap tot stand.

## Zwangerschappen en kinderen

In 2012 waren er honderd positieve zwangerschapstesten bij 97 vrouwen, drie vrouwen hadden twee maal een positieve zwangerschapstest na een behandeling in 2012 *(tabel 9)*. Zeven keer was er een positieve zwangerschapstest na terugplaatsing van een embryo dat voor of na analyse ingevroren was. Eén vrouw had een positieve zwangerschapstest na een PGD-PCR-satelietbehandeling in het UMCG. Deze is gerapporteerd als zwangerschap van het UMCG.

In 68 gevallen was er sprake van een klinische zwangerschap (positieve hartactie tijdens een echo in het eerste trimester).

Bij acht vrouwen was er sprake van een biochemische zwangerschap (geen zwangerschapsproduct op echo). Bij vier vrouwen was er sprake van een vroege miskraam (vóór negen weken). In drie gevallen was er sprake van een buitenbaarmoederlijke zwangerschap. Bij zeven echo's werd een miskraam in gang geconstateerd en in tien gevallen was er sprake van een missed abortion (foetus zonder hartactie op echo).

Van de 68 klinische zwangerschappen waren er 65 zwangerschappen doorgaand (> 12 weken). In twee gevallen bleek dat er na een aanvankelijke positieve hartactie geen hartactie meer was voor twaalf weken. In één geval werd bij twaalf weken een exencephalie geconstateerd, daarop werd de zwangerschap afgebroken.

In *tabel 10* zijn de indicaties voor PGD van de zwangeren weergegeven.

Op 31 december 2012 waren er nog 52 zwangerschappen gaande. Twee zwangerschappen werden afgebroken. Eenmaal was er bij achttien weken sprake van gebroken vliezen, hierop werd besloten de zwangerschap te beëindigen. Eenmaal was sprake van een trisomie 21 na prenatale diagnostiek. Details over de afloop van de zwangerschappen van de vrouwen die in 2012 zijn bevallen, zijn te vinden in de *online tabel 11* *(www.pgdnederland.nl > over ons > jaarverslag)*.

In 2012 werden er 34 kinderen geboren uit 33 zwangerschappen, 32 eenlingen en één tweeling (22 zwangerschappen uit 2011 en elf zwangerschappen uit 2012) *(tabel 12)*. ✍

tabel 10 // zwangerschappen naar indicatie en erfmodus

| | MUMC+ | UMCU | UMCG | Totaal |
|---|---|---|---|---|
| PCR-methode | | | | |
| Autosomaal dominant | | | | 42 |
| Ziekte van Huntington | 6 | 4 | 1 | 11 |
| Erfelijke borstkanker (BRCA1/2)* | 2 | 3 | 2 | 7 |
| Myotone dystrofie type 1 (DM1)** | 1 | 7 | 0 | 8 |
| Familiaire ademateuze polyposis coli (FAP) | 1 | 2 | 0 | 3 |
| Erfelijke maagkanker (CDH1) | 2 | 0 | 0 | 2 |
| Hereditaire motore en sensore polyneuropathie type 1 (HMSN type 1)* | 2 | 0 | 0 | 2 |
| Cowden syndroom (PTEN) | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Marfan syndroom | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Neurofibromatose type 1 (NF1) | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Noonan syndroom (PTPN11)* | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Porencefalie (COL4A1) | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Retinoblastoom | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Spino cerebellaire ataxie type 17 (SCA17) | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Spino cerebellaire ataxie type 3 (SCA3) | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Von Hippel Lindau (VHL) | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Autosomaal recessief | | | | 16 |
| Cystische fibrose (CF)** | 2 | 3 | 0 | 5 |
| Spinale musculaire atrofie (SMA) | 1 | 1 | 0 | 2 |
| Carbohydrate deficiënt glycoproteïne-syndroom (CDG1A) (PMM2) | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Congenitale doofheid (DFNB1) | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Congenitale merosine negatieve spierdystrofie | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Glycogeen stapelingsziekte 1B* | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Morbus Sandhoff | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Pontocerebellaire hypoplaise type 2 (PCH2) | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Zellweger syndroom | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Ziekte van Pompe | 1 | 0 | 0 | 1 |
| β-thalassemie (HBB) | 1 | 0 | 0 | 1 |
| X-gebonden | | | | 4 |
| Fragiele X syndroom | 2 | 0 | 0 | 2 |
| Adrenoleucodystrofie XL | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Hemofilie A | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Positieve zwangerschapstest | 26 | 31 | 5 | 62 |
| Doorgaande zwangerschap > 12 weken | 16 | 20 | 3 | 39 |
| FISH | | | | |
| X-gebonden aandoeningen/geslachtsbepaling | | | | 10 |
| Hemofilie A/B | 1 | 1 | 1 | 3 |
| Simpson Golabi Behmel (SGB) syndroom | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Alport XL | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Hypofosfatemische rachitis XL | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Leber heriditaire opticus neuropathie (LHON) | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Retinoschisis XL | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Severe Combined immuundeficiëntie (SCID) | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Spondylo-epimetafysaire dysplasie (SEMD) XL | 0 | 0 | 1 | 1 |

| | MUMC+ | UMCU | UMCG | Totaal |
|---|---|---|---|---|
| Structurele chromosoomafwijking | | | | 28 |
| Robertsoniaanse translocatie | 2 | 5 | 1 | 8 |
| Reciproke translocatie* | 7 | 10 | 3 | 20 |
| Positieve zwangerschapstest | 15 | 16 | 7 | 38 |
| Doorgaande zwangerschap > 12 weken | 10 | 13 | 3 | 26 |
| Totaal | | | | |
| Positieve zwangerschapstest | 41 | 47 | 12 | 100 |
| Doorgaande zwangerschap > 12 weken | 26 | 33 | 6 | 65 |

* Waarvan één na terugplaatsing van een cryo-embryo ingevroren na analyse

** Waarvan twee na terugplaatsing van een cyro-embryo ingevroren na analyse

tabel 12 // aantal bevallingen en geboren kinderen in 2012

| | MUMC+ | UMCU | UMCG | Totaal |
|---|---|---|---|---|
| Aantal bevallingen | 15 | 14 | 4 | 33 |
| Partus prematurus (24-37 weken) | 2 | 2 | 0 | 4 |
| Aterme (> 37 weken) | 13 | 12 | 4 | 29 |
| Levendgeboren kinderen | 16 | 14 | 4 | 34 |
| Aantal eenlingen | 14 | 14 | 4 | 32 |
| Aantal tweelingen | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Aantal jongens | 7 | 9 | 3 | 19 |
| Aantal meisjes | 9 | 5 | 1 | 15 |

Ron en Monique: een erfelijke nierziekte en een kinderwens

# "Nog nooit in ons leven hebben we een zo complexe en moeilijke beslissing moeten nemen"

*Silvia van de Put | Co>meander*

Monique en Ron verwachten elk moment een kindje. Het wordt een jongetje, dat willen ze best vertellen. Net zoals ze openhartig praten over de afgelopen jaren. Ze willen hun ervaringen graag delen, misschien dat andere mensen in een soortgelijke situatie er iets aan hebben. En ook een beetje als bedankje aan prof. dr. Christine de Die-Smulders, de klinisch geneticus en medisch coördinator Preïmplantatie Genetische Diagnostiek (PGD), die hen door het hele beslissingsproces heeft geloodst. Dit is hun verhaal.

*Nierziekte in de familie_* In 2006 wordt ontdekt dat Rons moeder een erfelijke nierziekte heeft: ADPKD of cystenieren genaamd (zie kader voor meer informatie). Ook Ron en zijn zus blijken beiden drager van de aandoening. Al vrij snel heeft hun moeder een donornier nodig, die ze krijgt van haar man. In die grote achtbaan van emoties begint een andere kwestie te spelen; Ron en zijn vrouw Monique willen graag kinderen.
Het stel gaat op zoek naar informatie. Over de ziekte en het verloop ervan, voor zover te voorspellen. Hoe groot is de kans eigenlijk dat je de ziekte doorgeeft aan een kind? Onmiddellijk gevolgd door: hoe groot mag die kans eigenlijk zijn? Kun je voorkomen dat je de ziekte doorgeeft? Ze vinden vele antwoorden, maar krijgen tegelijkertijd steeds meer, steeds andere vragen.

*Is PGD de oplossing?_* Eind 2011 komt de mogelijkheid van PGD ter sprake: na een IVF-behandeling worden embryo's gecontroleerd op het afwijkende gen. Alleen embryo's zonder de aandoening worden in de baarmoeder geplaatst. Monique en Ron willen meer informatie en maken een afspraak met Christine de Die in het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+). Meerdere keren tijdens het gesprek voor dit verhaal roemen ze de begeleiding die ze vanaf dat moment hebben mogen ontvangen. Inhoudelijk en professioneel, betrokken en toch op afstand, ruimte gevend voor hun eigen stappen, eigen interpretaties, eigen beslissingen. Er is alle tijd voor vragen, voor de verschillende scenario's. Zij bepalen zelf het tempo. Daar zijn ze dankbaar voor. Ze besluiten om met de voorbereidingen voor PGD te starten. De eerste stap is het definiëren van het gendefect bij Ron, iets dat ruim een jaar kan duren. Pas als dat volledig helder is, kan het PGD-traject starten.

*Keuzes, keuzes, keuzes_* "Het was een proces," zo wordt met veel gevoel voor understatement gezegd. Maar zo is het wel, zo weet het tweetal inmiddels uit ervaring. Alle stappen hebben ze doorlopen. Soms ging het linksom, soms rechtsom, soms zaten ze op dezelfde lijn, soms juist niet. Monique: "We hebben het met z'n tweeën gedaan maar ook los van elkaar hebben we een enorme ontwikkeling doorgemaakt." Ron knikt: "Als je niet zelf voor die keuze wordt gezet, kun je er wel over meepraten en een mening hebben, maar dat is toch iets heel anders dan er zelf midden in zitten."

Ze hebben getwijfeld. Gewikt en gewogen. Voors en tegens op een rijtje gezet. Allerlei zaken hebben de revue gepasseerd. Je kunt een prima leven geleid hebben voordat je rond het veertigste levensjaar de eerste klachten krijgt. Misschien is de ziekte tegen die tijd wel beter te behandelen door de vooruitgang van de medische wetenschap. Maar de ziekte kan zich ook eerder openbaren of ernstiger verlopen. Het kindje heeft vijftig procent kans om drager te zijn van het gen. Maar ook vijftig procent om gezond te zijn. Naar de langetermijngevolgen van PGD is nog weinig onderzoek gedaan, heeft dat hele vroege selectieproces misschien toch nog consequenties voor later? Wat ook meespeelt, vooral voor Ron, is de toch wel erg klinische manier om een kindje te verwekken, niet erg aantrekkelijk. Monique heeft daar weer veel minder moeite mee, alles voor een gezond kindje. Maar ze realiseert zich wel dat ze 35 is: het hele traject kan jaren duren, garanties krijg je er niet bij, misschien blijven ze alsnog kinderloos. Van dichtbij ervaren Ron en Monique in die periode van wikken en wegen dat ook gezonde mensen, in de bloei van hun leven, zo maar ziek worden en doodgaan. Ook dat zet hen aan het denken: hoe maakbaar is het leven eigenlijk? De knoop wordt doorgehakt: Ron en Monique starten niet met PGD, maar proberen via de natuurlijke manier zwanger te worden.

*Nog een stevige hobbel_* Die beslissing zou rust in de tent kunnen brengen. En heel even is dat ook zo. Maar als Monique eenmaal zwanger is, moet er nog een belangrijke beslissing genomen worden. Behalve PGD is er namelijk nog een tweede optie: na elf weken zwangerschap kan een vlokkentest aantonen of het kindje al dan niet drager is van de genafwijking die

Cystenieren – *de Engelse term luidt PKD, Polycystic Kidney Disease - zijn nieren waarin zich een groot aantal vochtblazen hebben gevormd. In de loop der jaren neemt het aantal en de grootte van de cysten toe waardoor de nieren zwellen en in functie achteruit gaan. Er zijn twee verschillende vormen van PKD.*

ADPKD *Deze variant komt het vaakst voor, bij één op de duizend mensen in Nederland. Ieder kind van een ouder met ADPKD heeft 50 procent kans om ook drager te zijn van deze aandoening. Ontdekking van ADPKD vindt gemiddeld plaats rond het 35e levensjaar. Symptomen zijn hoge bloeddruk, pijn, infecties van de urinewegen en bloed in de urine. Dialyse is meestal nodig tussen het 50e en 60e levensjaar. Niet alleen het defecte gen bepaalt de ernst en het verloop van de ziekte, maar ook bijvoorbeeld roken en eetgewoontes of de invloed van andere genen die het verloop van de ziekte beïnvloeden (modificerende genen).*

ARPKD *komt ongeveer tien keer minder vaak voor dan ADPKD. Bij deze ziekte zijn beide ouders meestal drager van één gen met een foutje, maar zij zijn zelf gezond. Het zieke kind heeft van elke ouder het defecte gen geërfd. Vaak is de opbouw van het nierweefsel al bij de geboorte zo erg verstoord, dat er geen nierfunctie is. Daardoor wordt er te weinig vruchtwater gevormd en dat is weer nadelig voor de ontwikkeling van de longen. Vaak overlijden kinderen dan kort na de geboorte door te weinig longfunctie. Een deel van de kinderen blijft leven, maar al op jonge leeftijd kan dan hoge bloeddruk en een dalende nierfunctie ontstaan.*
*Er kunnen ook cysten ontstaan in de lever en soms ook in de alvleesklier. Veel patiënten hebben daarnaast last van hoge bloeddruk en soms kunnen er zwakke plekken in bloedvaten ontstaan (aneurysmata).*

*Bron: Nierpatiënten Vereniging Nederland, www.nvn.nl*

leidt tot cystenieren. Als je kiest voor de optie 'we willen het weten, dus we doen een vlokkentest' dan weet je dat je feitelijk ook kiest voor een abortus, mocht het kindje inderdaad drager van de genafwijking zijn. Maar wat zegt je o zo zwangere gevoel daarvan? De professionals kaarten nog een andere – minstens zo ethische – kwestie aan: moet je kind straks, als hij volwassen is, niet zelf beslissen of hij wil weten of hij wel of niet ziek is?

Opnieuw zitten ze in die achtbaan. Opnieuw voors en tegens op een rijtje zetten. Ze roepen de hulp in van een psycholoog. Nemen opnieuw contact op met Maastricht, dit keer via de mail en de telefoon. Opnieuw krijgen ze alle tijd en aandacht. Opnieuw is er dat prettige gevoel van dichtbij meedenken en op afstand laten beslissen. Ze kiezen op het allerlaatste moment - in lijn met de beslissing voor een natuurlijke zwangerschap - voor géén vlokkentest.

*Blijft de twijfel?_* Grote moeilijke beslissingen. Alles op een rijtje, zeer zorgvuldig alle stappen doorlopen, samen zeer weloverwogen knopen doorgehakt. Ron kan het daarmee achter zich laten, maar Monique worstelt soms nog met de beslissing. Ze vertelt: "Bij mij speelt ook een schuldgevoel: omdat wij zo graag een kindje willen, zadelen wij hem misschien met die ziekte op." Ze realiseert zich ook dat hun zoon van dichtbij en op vrij jonge leeftijd te maken gaat krijgen met de ziekte en misschien wel het sterven van zijn vader.

*Praten met lotgenoten_* Ze hebben ze niet gevonden, maar graag hadden Ron en Monique willen praten met mensen in dezelfde situatie. Toch realiseren ze zich dat je in zo'n proces vooral je eigen weg moet gaan. Je eigen beslissingen moet nemen. Kijken naar wie je zelf bent, wat je samen wil. Niet gemakkelijk, wel noodzakelijk. Op de vraag of zij zelf wellicht bereid zouden zijn om te praten met mensen die nog voor het maken van de keuze staan, antwoorden ze onverwacht aarzelend. "Zeker omdat je voor iemand iets kunt betekenen," zo vertellen ze, "maar tegelijkertijd proberen we het gebeurde nog een plek te geven en willen we verder gaan."

** Ron en Monique hebben hun verhaal anoniem verteld. Vandaar dat er ook geen foto van het stel bij het verhaal is afgebeeld. Het gaat om hun verhaal, zeggen ze, niet om hen zelf. Hun namen zijn dan ook gefingeerd.*

# Preïmplantatie genetische diagnostiek bij familiaire genetische cardiomyopathieën

*Dr. Yvonne Arens, klinisch geneticus MUMC+*

Paren die op de PGD-polikliniek informeren naar de mogelijkheid voor PGD voor familiaire cardiomyopathie, hebben in onze ervaring een belaste familiegeschiedenis met ernstige cardiomyopathieën en/of plotselinge hartdood. De familiaire cardiomyopathieën zijn meestal autosomaal dominant erfelijk en worden veroorzaakt door verschillende mutaties in meerdere genen. Deze mutaties staan bekend om hun verminderde penetrantie en variabele expressie. Een groot aantal personen met een mutatie zal óf nooit symptomen van de ziekte krijgen, óf slechts milde verschijnselen die zich manifesteren op latere leeftijd. Gezien de variabele expressie en incomplete penetrantie is uitgebreide genetische counseling voor personen met een mutatie, waarbij de mogelijkheden, beperkingen en risico's worden besproken, extra belangrijk. Er is weinig bekend over de kennis, attitude en overwegingen van deze paren, waarvan een van beiden drager is, en van betrokken medische professionals met betrekking tot kinderwens.
PGD bij erfelijke cardiomyopathie zou in een behoefte kunnen voorzien van paren met kinderwens met vijftig procent risico op het doorgeven van hun genetische aanleg én ervaringen hebben met plotselinge hartdood en hartfalen binnen hun familie.
Prenatale diagnostiek (PND) en de eventuele keuze voor beëindiging van de zwangerschap is meestal niet de beste optie voor koppels in deze situatie.
Het gaat op de PGD-polikliniek vaak om paren met een droevige familiegeschiedenis: tieners die sterven ten gevolge van plotse hartdood, de noodzaak van een harttransplantatie bij jongvolwassenen, ouders die hun jonge kind verliezen als gevolg van onbehandelbaar hartfalen. Deze aangrijpende verhalen maken het begrijpelijk dat paren de mogelijkheden willen onderzoeken om deze aandoening bij hun kinderen te voorkomen. Sinds 2009 heeft de Landelijke Indicatiecommissie PGD een aantal malen advies uitgebracht over de indicatie PGD bij familiaire cardiomyopathie. Zij heeft geadviseerd om zeer terughoudend te zijn vanwege de wisselende penetrantie en variabele expressie. Echter, de commissie ziet ook dat er bijzondere omstandigheden kunnen zijn waarbij PGD toch het beste alternatief is. Om PGD mogelijk te maken moet de genetische oorsprong, de causale mutatie, van de aandoening altijd bekend zijn. We weten dat bij dragerschap van een genmutatie, die familiaire cardiomyopathie veroorzaakt, de gevolgen voor de drager van de mutatie sterk kunnen variëren van betrekkelijk mild tot zeer ernstig. De mogelijkheden om de expressie van een mutatie in een ongeboren kind te voorspellen met de huidige moleculaire genetische technieken zijn zeer beperkt.
PGD biedt personen met een mutatie die cardiomyopathie veroorzaakt de mogelijkheid om zwanger te worden van een kind zonder de familiale mutatie. Het biedt hen de kans het risico op hartfalen en/of plotse hartdood bij hun kinderen te verlagen. Andere factoren en leefstijl zullen altijd van invloed blijven op het ontstaan van hartaandoeningen.
De besluitvorming betreffende PGD bij paren met een mutatie die cardiomyopathie veroorzaakt zou nader moeten worden onderzocht. Tot op heden is niet duidelijk in welke mate paren met zulk een mutatie op de hoogte zijn van PGD en welke medische, ethische en psychosociale aspecten zij hebben laten meewegen in hun besluitvorming.

6 september 2013

*Oratie Christine de Die-Smulders*

# Preïmplantatie Genetische Diagnostiek: ongekende mogelijkheden

Meneer de (pro)rector, college van toezicht en overige belangstellenden, met deze rede met de titel *'Preïmplantatie Genetische Diagnostiek: ongekende mogelijkheden'* zal ik mijn strategische leerstoel Preïmplantatie Genetische Diagnostiek aanvaarden. Familie, vriendinnen, vrienden en collega's heet ik van harte welkom in Maastricht, een stad met ongekende mogelijkheden. U kunt hier terecht voor coffeeshops, André Rieu en voor preïmplantatie genetische diagnostiek.

Ik wil u voorstellen aan het echtpaar V. Meneer en mevrouw zijn beide 25 jaar oud en willen kinderen. In de familie van mevrouw V is echter recent een jongetje geboren die meerdere aangeboren afwijkingen had en enkele maanden na de geboorte overleed. De oorzaak van de aangeboren afwijkingen was erfelijk. De moeder van het overleden jongetje is de nicht van mevrouw V en zij bleek drager te zijn van de erfelijke ziekte. Na onderzoek bleek ook mevrouw V drager te zijn van deze erfelijke ziekte. Mevrouw V had net als haar nicht een hoog risico om een kind met aangeboren afwijkingen te krijgen. Het paar V was jong en mevrouw V werd snel zwanger. Het leek aanvankelijk goed te gaan. Om te onderzoeken of hun kind ook de erfelijke ziekte had, besloten zij om een vruchtwaterpunctie te laten doen. In de zestiende week van de zwangerschap werd middels een naald wat vruchtwater uit de baarmoeder opgezogen. In de vruchtwatercellen werd het erfelijk materiaal van het kind onderzocht. Uit het vruchtwateronderzoek bleek dat hun ongeboren zoon de erfelijke ziekte had. Het echoscopisch onderzoek door de gynaecoloog van het team voor prenatale diagnostiek liet een kind zien dat én te klein was voor de duur van de zwangerschap én een ernstige hartafwijking had. De levensverwachting werd als somber ingeschat. Zeer verdrietig besloot het paar de zwangerschap af te laten breken. We bespraken met hen de mogelijkheid van preïmplantatie genetische diagnostiek. Anderhalf jaar later werd een gezonde dochter geboren, negen maanden nadat er door de artsen van de IVF-afdeling een gezond embryo in de baarmoeder van mevrouw V was geplaatst.

De methode die we gebruikten is preïmplantatie genetische diagnostiek, afgekort PGD, letterlijk diagnostiek vóór de innesteling in de baarmoeder, de implantatie. Bij PGD worden, buiten de baarmoeder, embryo's onderzocht en vervolgens wordt een gezond embryo geselecteerd en in de baarmoeder geplaatst. PGD wordt ook wel embryoselectie genoemd. Zo wordt voorkomen dat het kind dat groeit uit het embryo, de erfelijke ziekte krijgt. Om PGD te kunnen uitvoeren is een IVF-behandeling, reageerbuisbevruchting, nodig. Na hormoontoediening aan de vrouw komen meerdere eicellen tot rijping. Deze worden geoogst en in het laboratorium bevrucht met het zaad van de partner. Na de bevruchting ontstaan zo meerdere embryo's. Als de embryo's drie dagen oud zijn, bestaan ze uit gemiddeld acht cellen. In al deze cellen is de genetische samenstelling van het toekomstige kind vastgelegd. Er wordt vervolgens één cel van elk embryo verwijderd, dat heet de biopsie. Door onderzoek van deze ene cel wordt vastgesteld of dat embryo de erfelijke ziekte heeft of niet. Eén dag na de biopsie wordt een gezond embryo in de baarmoeder geplaatst. En dan is het hopen dat er een zwangerschap ontstaat. PGD-onderzoek naar erfelijke ziekten is technisch niet eenvoudig. Er wordt slechts één cel van een embryo onderzocht. Deze ene cel bevat ongeveer zes picogram DNA, dat is een miljoenste van een miljoenste gram DNA, dus een onnoemelijk kleine hoeveelheid. Bovendien moet het onderzoek heel snel, binnen één dag, klaar zijn. Het embryo moet namelijk snel in de baarmoeder geplaatst worden. Dit alles stelt technisch zeer, zeer hoge eisen aan het laboratorium en aan de efficiëntie van het PGD-team.



Het paar V woonde in het midden van Nederland. Toch kwamen zij helemaal naar Maastricht voor de PGD-behandeling. Dat was in het jaar 2000. Het Maastricht Universitair Medisch Centrum, het MUMC+, was en is namelijk het enige centrum in Nederland dat PGD kan en mag uitvoeren en van de overheid een vergunning voor PGD heeft gekregen. In 1995 zijn we op kleine schaal met PGD gestart. Het was toen nog pionieren in de PGD. In 1990 was de eerste PGD-behandeling in Engeland uitgevoerd. In Europa is het centrum in Brussel in 1993 met PGD begonnen.
Sinds 1995 zijn bijna drieduizend paren op de polikliniek gezien om informatie over PGD te krijgen. Een derde, iets minder dan duizend paren, heeft gekozen voor een PGD-behandeling. Er zijn inmiddels bijna driehonderd PGD-baby's geboren. Sinds 2008 is het Maastricht UMC met de UMC's van Utrecht, Groningen en recent met het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam, gaan samenwerken. Deze vier universitair medische centra zijn verenigd in het samenwerkingsverband PGD Nederland. In de drie transportcentra in Utrecht, Amsterdam en Groningen kunnen paren uit Midden- en Noord-Nederland de IVF-behandeling die nodig is voor PGD, ondergaan. Dat scheelt veel heen en weer reizen naar Maastricht. De cellen van de embryo's worden vervolgens met een koerier naar Maastricht gebracht en hier onderzocht. Het feitelijke PGD-onderzoek gebeurt dus in Maastricht. Met deze constructie van transport-PGD blijft de genetische expertise geconcentreerd in Maastricht, terwijl we optimale service naar de patiënten bieden. Een dergelijke organisatie waarin vier Nederlandse UMC's samenwerken en nog steeds in pais en vree, is uniek, efficiënt én financieel aantrekkelijk.
Ook binnen Europa wordt met belangstelling en soms jaloezie gekeken naar de organisatie van PGD in Nederland.

In de familie van mevrouw H, 27 jaar oud, komt veel borstkanker voor. Haar moeder overleed aan deze ziekte, toen ze slechts 45 jaar oud was. Ook haar oma is overleden aan borstkanker. Recent is bij de zus van mevrouw H, die nu 29 jaar is, ook borstkanker vastgesteld. Er werd een afwijking in een borstkankergen vastgesteld. Ook mevrouw H zelf heeft de erfelijke aanleg voor borstkanker. Zij heeft 80% risico om borstkanker krijgen. Zij wil vroeg aan kinderen beginnen, omdat ze weet dat er ook een verhoogde kans op eierstokkanker bestaat en het plan is om haar eierstokken te laten

verwijderen als ze 35 is. Het paar H is zeer gemotiveerd voor PGD, zij willen deze vreselijke ziekte, erfelijke borstkanker, niet aan hun dochters doorgeven en willen de ziekte uit de familie bannen.
Sinds 2008 hebben veertig paren PGD ondergaan wegens erfelijke borstkanker met tien kinderen zonder de erfelijke aanleg voor borstkanker als resultaat. Sinds PGD voor erfelijke borstkanker in 2008 werd toegestaan in Nederland, is dit zelfs de meest voorkomende reden om een PGD-behandeling te ondergaan.

De families V en H illustreren dat er in de loop der jaren een verschuiving is opgetreden in de vraag naar PGD: van PGD wegens ziekten bij pasgeboren en jonge kinderen, naar PGD wegens erfelijke ziekten die zich pas manifesteren op volwassen leeftijd.
In de beginjaren achtte men PGD alleen aanvaardbaar bij erfelijke ziekten die al op jonge leeftijd ernstige klachten gaven, zoals in de familie V uit het eerste voorbeeld. Heden ten dage wordt PGD vooral gevraagd en toegepast bij patiënten met de aanleg voor een erfelijke ziekte met begin op volwassen leeftijd, zoals erfelijke borstkanker. Deze patiënten hebben een gezonde jeugd, maar zien zich als jongvolwassene geconfronteerd met het feit dat ze ernstig ziek zullen worden op relatief jonge leeftijd. Zij zullen bijvoorbeeld kanker krijgen of chronische, psychiatrische en neurologische problemen, zoals bij de ziekte van Huntington. Naast de dreiging en last van hun eigen ziekte hebben deze patiënten vijftig procent risico om de erfelijke aanleg door te geven aan hun kinderen. Zij zijn vaak zeer gemotiveerd voor PGD. De enige andere manier om de ziekte bij hun kinderen te voorkomen is onderzoek in de zwangerschap en het afbreken van die zwangerschap als het kind dezelfde erfelijke ziekte heeft. Dit onderzoek in de zwangerschap, prenatale diagnostiek, wordt door deze patiënten vaak als zeer problematisch ervaren. Het voelt alsof hun eigen bestaansrecht in twijfel getrokken wordt. PGD biedt dus een goed alternatief om de ziekte bij hun kinderen te voorkomen.
Toch is de introductie van PGD voor erfelijke borstkanker in Nederland niet zonder slag of stoot verlopen. De politieke discussie over PGD bij erfelijke borstkanker die in 2008 losbarstte, was bijzonder heftig en leidde bijna tot de val van het kabinet Balkenende 4.
Kern van de discussie was, naast het gegeven dat de ziekte pas op volwassen leeftijd tot uiting komt, het feit dat erfelijke borstkanker niet altijd kanker veroorzaakt bij vrouwen die wel de erfelijke aanleg ervoor hebben. Van de vrouwen met de aanleg voor erfelijke borstkanker zal namelijk 'slechts' 50 à 80% borstkanker krijgen. Dit betekent dat, als er PGD wordt toegepast, er in tenminste 20% van de gevallen gezonde embryo's worden vernietigd. De embryo's hebben weliswaar de aanleg voor erfelijke borstkanker, maar de ziekte zal niet optreden. Daarnaast betoogden de tegenstanders dat er voor borstkanker goede mogelijkheden voor preventie zijn, namelijk geregelde controles of amputatie van beide borsten voordat er kanker ontstaat. Bovendien, aldus de tegenstanders, als er toch kanker optreedt, is een goede behandeling mogelijk.
De tegenstanders en critici van PGD bij ziekten met begin op volwassen leeftijd, zoals erfelijke borstkanker, zijn van mening dat dit type onderzoek leidt tot een devaluatie van de waarde van leven, vooral als dat leven met ziekte gepaard gaat. Er wordt gevreesd dat er een negatief signaal uitgaat naar de maatschappij waarin alleen plaats zal zijn voor gezonde mensen. De critici zijn ook bang dat technieken zoals PGD, de deur openzetten naar diagnostiek en selectie van niet-ernstige aandoeningen of zelfs wenselijke eigenschappen. Men vreest de ongekende mogelijkheden. Mijns inziens doen deze argumenten tegen PGD geen recht aan de grote zorgen van de vrouwen die de aanleg voor erfelijke borstkanker hebben. Ook voordat de ziekte uitbreekt is er voortdurend angst, onzekerheid en stress. De preventieve maatregelen zoals een borstamputatie, zijn zeer ingrijpend.
Het gevolg van de politieke discussie van PGD bij borstkanker is dat in 2009 de kaders voor PGD door de overheid zijn vastgelegd in de regeling PGD. Daarin is opgenomen dat nieuwe indicaties voor PGD worden voorgelegd aan een landelijke richtlijncommissie, die per indicatie beslist of PGD is toegestaan. Enerzijds is met deze regeling PGD en de instelling van de Landelijke Indicatiecommissie duidelijkheid geschapen, anderzijds is het voor de betrokken patiënten moeilijk te begrijpen dat 'een commissie' beslist over hen en hun nageslacht. Het is evident dat PGD voor paren die serieuze zorgen hebben over het risico op een ernstige erfelijke ziekte bij hun nakomelingen een uitstekende mogelijkheid is om een gezond kind te krijgen. Dit blijkt ook uit de voorbeelden van de paren V en H, die ik u gaf. Als de vrouw zwanger wordt middels PGD kan ze er vrijwel zeker van zijn dat er een gezond kind op komst is, dat geeft veel rust en zekerheid. Vanuit psychologisch perspectief is PGD te prefereren boven prenatale diagnostiek en een eventuele zwangerschapsafbreking. Het besluit om een gewenste zwangerschap te beëindigen is zeer belastend. Vanuit ethisch perspectief lijkt het selecteren van drie tot vijf dagen oude embryo's acceptabeler dan het beëindigen van een zwangerschap.
Het is dan ook opvallend dat in Nederland PGD al jaren onderwerp is van heftige politieke debatten, terwijl dit voor prenataal onderzoek niet of nauwelijks het geval is.

Ik wil u echter de mogelijk negatieve kanten van PGD niet onthouden. PGD is een belastende behandeling. Het voorbereidend genetisch onderzoek duurt weken tot zelfs maanden. Er is voor dit voorbereidend onderzoek medewerking nodig van familieleden, zodat de genetische varianten die overerven met de ziekte, in kaart gebracht kunnen worden. Paren moeten dus in een vroeg stadium hun familieleden inlichten over hun kinderwens en hun voornemen om embryoselectie te gaan doen.
Elk paar dat PGD vraagt, ook een normaal vruchtbaar paar, zal een IVF-behandeling, reageerbuisbevruchting, moeten ondergaan. Dit is niet zonder risico voor de vrouw. De romantiek van de natuurlijke voortplanting is in het laboratorium ver te zoeken.
Bovendien is de kans op zwangerschap niet heel groot. Uit onze eigen cijfers blijkt een kans op zwangerschap van 20 à 25% per PGD-behandeling. Uiteindelijk krijgt minder dan de helft van de behandelde paren middels PGD een gezonde baby.

Een andere zorg is de veiligheid en betrouwbaarheid van PGD. Men kan zich voorstellen dat het drie dagen oude embryo beschadigd wordt door het verwijderen van een cel. Toch zien wij gelukkig niet meer aangeboren afwijkingen bij PGD-kinderen. Er zijn echter wel aanwijzingen uit studies dat er na IVF meer kinderen geboren worden met epigenetische defecten. Epigenetica betreft het aan- en uitschakelen van genen. Of dit voor PGD-kinderen ook geldt, is nog niet onderzocht.
Tenslotte: wij onderzoeken bij PGD slechts één cel van een embryo. Deze ene cel bevat bijzonder weinig DNA, zoals u al gehoord heeft. Is zo'n minimale hoeveelheid erfelijk materiaal werkelijk voldoende om betrouwbaar te kunnen vaststellen of het embryo en het toekomstige kind een erfelijke ziekte hebben?
Ik ben blij dat wij met subsidie van Zorgonderzoek Nederland, ZonMw, en het ministerie van VWS, wetenschappelijk onderzoek kunnen doen naar de veiligheid, de betrouwbaarheid en de langetermijneffecten van PGD. We zullen de komende jaren vijfjarige PGD-kinderen lichamelijk en neuropsychologisch onderzoeken en deze vergelijken met op natuurlijke wijze verwekte kinderen en met kinderen die geboren zijn middels IVF. In deze studie zal de vakgroep Ethiek van de Universiteit Maastricht tegelijkertijd de ethische en morele aspecten van PGD bestuderen en de ongekende mogelijkheden verkennen.

PGD zal de komende jaren sneller, succesvoller en simpeler worden. De technische mogelijkheden gaan met sprongen vooruit. Op korte termijn zullen we de microarray, de karyomapping en daarna de next generation sequencing invoeren. Met deze technieken zullen we embryo's uitgebreider en goedkoper kunnen onderzoeken. Er ontstaan ongekende mogelijkheden. Embryo's kunnen op meerdere erfelijke ziekten tegelijk onderzocht worden. Het voordeel is dat er nóg gezondere embryo's in de baarmoeder geplaatst worden met een nóg grotere kans op zwangerschap en overleving.
De schaduwzijde is echter dat meer testen niet altijd meer duidelijkheid zal opleveren. Ten eerste gaan de technische ontwikkelingen sneller dan de kennis over de interpretatie van de resultaten. We zullen uitslagen ontvangen waarvan we de exacte betekenis niet begrijpen en dus niet kunnen uitleggen aan paren. Ten tweede kunnen we straks embryo's wellicht zo uitgebreid testen dat er geen 100% gezond embryo meer bestaat. We kunnen dan slechts besluiten om het embryo met het minst slechte gezondheidsprofiel in de baarmoeder te plaatsen.

We maken kennis met de 38 jaar oude mevrouw T. Na een glansrijke carrière heeft mevrouw T met haar partner besloten om kinderen te gaan krijgen. Zij komen met de wens om een zo gezond mogelijk kind op de wereld te zetten met optimale maatschappelijke kansen. Er wordt een PGD-behandeling uitgevoerd. Na het onderzoek zijn er drie embryo's. Het eerste embryo heeft minder overlevingskans in de baarmoeder maar zal, als het overleeft, uitgroeien tot een uiterst succesvol individu. Het tweede embryo heeft een risico op hart- en vaatziekten op oudere leeftijd. Het derde embryo is helaas een meisje, zij hadden graag een stamhouder gehad. Mevrouw T en haar partner zullen een keus moeten maken. Mevrouw T weerspiegelt de toekomst, zoals u wel begrijpt.

Zijn we op weg naar het creëren van de perfecte mens, het creëren van het historisch beladen kind met blauwe ogen en blonde haren? Komen paren in de toekomst daadwerkelijk met deze wensen bij ons in de kliniek? Technisch is het reeds mogelijk om te selecteren op gewenst geslacht. PGD om het gewenste geslacht te bepalen is anno 2013 verboden in Nederland. Paren in Nederland vragen echter zelden om deze selectie op geslacht en laten de keuze jongen of meisje aan de natuur over.
Artsen, andere hulpverleners en beleidsmakers zullen zich bewust moeten zijn van de dilemma's die deze nieuwe technieken met zich zullen meebrengen. We zullen tenminste moeten nadenken wie er gaat beslissen over de ongekende mogelijkheden: beleidsmakers, artsen, patiënten?

Bij geassisteerde voortplanting zoals IVF en PGD, hebben hulpverleners sowieso een bijzondere rol in het beslissingsproces. De hulpverlener heeft een dubbele verantwoordelijkheid, namelijk zowel ten aanzien van de wensouders als ten aanzien van het toekomstige kind. Enerzijds heeft de hulpverlener de plicht om goede zorg te leveren aan de wensouders, bijvoorbeeld IVF met PGD in geval van een verhoogd genetisch risico. Anderzijds mag verwacht worden dat de hulpverlener ook rekening houdt met het welzijn van het toekomstige kind. In uitzonderlijke gevallen kan bezorgdheid over het welzijn van het kind een reden zijn om behandeling te weigeren. In de PGD zien we deze verantwoordelijkheid van artsen als een van de aanstaande ouders de genetische ziekte, waarvoor PGD wordt gevraagd, zelf heeft. Bijvoorbeeld als een aanstaande vader of moeder de ziekte van Huntington heeft en al op jonge leeftijd verschijnselen vertoont zoals onwillekeurige bewegingen, karakterveranderingen en dementie. De ziekte zal onvermijdelijk binnen een beperkt aantal jaren tot ernstige neurologische en psychiatrische problemen leiden. Het PGD-team zal zich afvragen of het toekomstige kind een veilige basis kan worden geboden en of de gezonde partner de capaciteiten heeft om dit te garanderen.

Een ander voorbeeld. Stelt u zich voor dat een paar al IVF nodig heeft in verband met een vruchtbaarheidsprobleem. De arts is op de hoogte dat er daarnaast ook een genetisch risico bestaat voor het toekomstige kind. De wensouders willen echter geen PGD. Zij vinden het krijgen van een kind belangrijker dan het krijgen van een gezond kind en deze ouders zijn ook niet van plan in een eventuele zwangerschap prenataal onderzoek te laten doen. De arts ziet zich geconfronteerd met het dilemma actief te helpen aan het tot stand komen van een zwangerschap terwijl hij of zij zich ervan bewust is dat het toekomstige kind mogelijk een ernstige aandoening zal hebben. Kan er op het paar druk uitgeoefend worden de IVF-behandeling wel met PGD te combineren of moeten we dit besluit alleen aan de ouders laten?
Een veelgehoord argument tegen het betrekken van het welzijn van het kind in de besluitvorming is dat paren bij het tot stand brengen van een natuurlijke bevruchting ook vrij in hun keuze zijn. Het verschil echter is de directe en causale betrokkenheid van de arts en het team bij het tot stand komen van de zwangerschap middels IVF met of zonder PGD.

Een mogelijkheid om het ongebreideld testen van embryo's te beperken en toch goede zorg te leveren is het inzetten van preconceptiescreening. Paren met kinderwens krijgen het aanbod zichzelf te laten testen op een aantal vooraf vastgestelde genetische ziektes of eigenschappen die bij hun toekomstige kind problemen kunnen geven. Er is recent in de literatuur een test beschreven waarin ongeveer vijfhonderd genen voor ernstige autosomaal recessieve ziektes onderzocht kunnen worden. Ieder mens is drager van gemiddeld drie van deze erfelijke ziektes. Dit dragerschap op zich veroorzaakt geen probleem. Echter, als de partner ook drager is van dezelfde ziekte, heeft het paar 25% risico op een kind met de ernstige erfelijke ziekte.
Als uit de test blijkt dat de ouders een verhoogd risico hebben op een kind met een erfelijke ziekte, kunnen zij voorgelicht worden en kan tot prenatale diagnostiek of tot PGD worden besloten of kan extra onderzoek worden toegevoegd aan de al bestaande PGD-indicatie. Embryo's worden wel uitgebreid onderzocht maar slechts op de erfelijke ziekten waarop meer risico bestaat, niet meer en niet minder. Voordeel van deze benadering is dat we wel voorkomen dat er kinderen met ernstige aandoeningen worden geboren, maar niet geconfronteerd worden met onverwachte, moeilijk interpreteerbare bevindingen bij het embryo. Zo beperken we de ongekende mogelijkheden. Het is een gemiste kans dat we in Nederland deze preconceptiescreening niet of maar zeer beperkt hebben ingevoerd.
In een aantal landen rondom de Middellandse Zee is er al jarenlang een goed draaiend programma van preconceptiescreening. Wij zullen in Maastricht, in samenwerking met onze partners in Nijmegen, het komende jaar nagaan of we deze 500-genentest preconceptioneel kunnen aanbieden aan bijvoorbeeld paren met een al belaste reproductieve geschiedenis, paren die PGD willen gaan doen en bloedverwante paren. Wij zijn er van overtuigd dat we met het inzetten van deze preconceptionele 500-genentest betere zorg gaan leveren.

Ik heb voor u de praktijk en organisatie van de PGD in Nederland geschetst, de snelle technische ontwikkelingen, de ethische en morele dilemma's en de politieke gevoeligheden. Kortom, de gekende en ongekende mogelijkheden. Dit alles overwegende zult u zich wellicht afvragen waar dit heen moet. Is het werkelijk de moeite waard om op een bevolking van zestien miljoen mensen deze zeer specialistische PGD-techniek in stand te houden voor de relatief beperkte groep mensen die hiervoor in aanmerking komen?
Het antwoord is eenduidig: ja. PGD verdient bestaansrecht. PGD richt zich op zeldzame ziekten. Alle zeldzame ziekten tezamen zijn echter niet zeldzaam meer. Naar schatting overlijden er in Nederland veertienduizend mensen per jaar aan een zeldzame ziekte. Ongeveer tachtig procent van die zeldzame ziektes is erfelijk.
De ongekende mogelijkheden van PGD hebben de afgelopen jaren duizend paren met een hoog risico op kinderen met een genetische ziekte een kans op een gezond kind geboden. Het resultaat is driehonderd prachtige kinderen en zeshonderd gelukkige ouders.
We staan op het punt om innovatieve technieken in te voeren in de dagelijkse praktijk van de PGD om zo steeds meer mensen sneller en beter te kunnen helpen. Ik zal de verdere ontwikkeling van PGD stimuleren en faciliteren. Ik zal er ook voor waken dat de voortgang verloopt binnen veilige kaders.

Mijn aandacht zal blijven uitgaan naar de trias patiëntenzorg, onderzoek en onderwijs.
Wat betreft de patiëntenzorg zullen we de komende tijd in het MUMC+ investeren in EVA. EVA staat voor Erfelijkheid, Voortplanting en Aanleg. EVA is een zogenaamde *specialty* van het MUMC+. We bieden binnen EVA geïntegreerde en hooggespecialiseerde zorg aan alle mensen met vragen op het gebied van voortplanting en erfelijkheid. Dat betreft paren die zwanger willen worden maar bij wie dat niet lukt, paren bij wie een of meerdere zwangerschappen in een miskraam zijn geëindigd, paren waarbij er later in de zwangerschap complicaties zijn opgetreden of die een kind hebben gekregen met problemen of afwijkingen, al dan niet door een erfelijke oorzaak. Daarbij gaat er aandacht uit naar preventie. Zowel preventie van ziektes in de zwangerschap, preventie van erfelijke ziektes, preventie van complicaties bij pasgeborenen alsook preventie van ouderdomsziekten, waarvoor de basis al in de zwangerschap of vroeg in het leven gelegd wordt. Ten tweede bieden we binnen EVA ook gespecialiseerde behandelingen, zoals PGD. Dit alles zal worden ondersteund door origineel wetenschappelijk onderzoek.
De verwachtingen rondom EVA zijn hooggespannen. Ik ben ervan overtuigd dat we samen met de afdelingen Gynaecologie en Kindergeneeskunde van het MUMC+, de afdeling

Metamedica van de Universiteit Maastricht en met vele anderen een unieke organisatie met ongekende mogelijkheden neerzetten.

Wat betreft patiëntenzorg wil ik het belang van zorgvuldige counseling rondom PGD benadrukken. Mijn collegae klinisch genetici wil ik stimuleren om, nog meer dan nu het geval is, afwegingen en keuzes rondom kinderwens sámen met het paar te maken. Het slechts noemen van een risico en de mogelijke behandelstrategieën is niet genoeg. Ik kom veel ouders tegen die bang zijn dat hun kind ernstiger ziek zal worden dan zij zelf zijn. Er is nog weinig bekend over de oorzaak van de variabele ernst van erfelijke ziektes. De kunst is om met wensouders af te wegen of PGD gewenst is, ook als er een relatief kleine kans is op een ernstige uiting van de ziekte. Het bestaan van een geavanceerde techniek als PGD kan daarbij als dwingend worden ervaren. Hulpverleners vinden dat ze alle beschikbare mogelijkheden moeten aanbieden. Patiënten vinden het moeilijk om deze mogelijkheden af te wijzen. Van belang is ook het herkennen van geanticipeerde beslissingsspijt. Het willen voorkomen van spijtgevoelens achteraf is een belangrijk motief om wel te kiezen voor PGD. Zelfs paren die te maken hebben met de nadelen van deze methode, zeggen achteraf toch blij te zijn dat ze het geprobeerd hebben. Behandelen geeft namelijk hoop, ook als de kans op succes niet zo groot is. Mensen willen zeker weten dat ze alles gedaan hebben.
Om de voor- en nadelen van de verschillende opties te kunnen wegen, moeten we de achtergrond en denkbeelden van het paar kennen. Deze advisering vergt een individuele aanpak, waarbij de kans op succes en de mogelijke complicaties moeten worden meegewogen. Dit vergt tijd en inspanning. De klinisch geneticus is bij uitstek de arts die hiervoor is opgeleid. De inbreng van andere specialisten is onmisbaar.
PGD zonder goede patiëntenvoorlichting is onverantwoord. Ik hecht er met mijn collega's enorm belang aan dat er tijd en dus financiën voor deze uitgebreide counseling blijft bestaan. Onze counseling mag niet verworden tot de tienminutengesprekken die in het onderwijs gebruikelijk zijn.
Financiën zijn ook de reden voor de overheid om het aantal IVF-behandelingen terug te willen brengen. Er worden in Nederland per paar en per kind nu drie PGD-behandelingen toegestaan en betaald. De behandeling stopt als er dan geen zwangerschap is ontstaan. Het reduceren van het aantal behandelingen zal rampzalige gevolgen hebben voor de PGD-populatie. Het zal het aantal zwangerschapsafbrekingen na prenatale diagnostiek doen stijgen en bevordert de geboorte van kinderen met een genetische ziekte. Immers, niet alle paren willen opteren voor prenatale diagnostiek. De zorg achteraf voor een kind met een erfelijke ziekte, of voor een volwassene met een chronische genetische ziekte, zal vele en vele malen zwaarder en duurder zijn dan de PGD-behandelingen vooraf. Ik pleit ervoor om het aantal toegestane PGD-behandelingen zeker niet te verlagen, sterker nog, te verhogen naar tenminste vier of liever nog zes.

Ons wetenschappelijk onderzoek zal zich de komende jaren richten op de evaluatie van de resultaten van PGD. We zijn al gestart met vervolgonderzoek van PGD-kinderen en zullen dit uitbreiden. De psychologische aspecten en morele dilemma's van ouders krijgen veel aandacht, ook in ons wetenschappelijk onderzoek. PGD bij de ziekte van Huntington en bij erfelijke kanker heeft onze speciale interesse. Met subsidies van KWF Kankerbestrijding en Pink Ribbon doen we onderzoek naar de veiligheid en het patiëntenperspectief van PGD bij erfelijke borstkanker. We zullen ook investeren in translationeel en basaal wetenschappelijk onderzoek, met nadruk op de relatie tussen het ontstaan van kanker, embryonale ontwikkeling en verminderde vruchtbaarheid. We weten ons daarbij gesteund door de vakgroep Genetica en Celbiologie en onderzoeksschool GROW van de Universiteit Maastricht die zowel de oncologie als de ontwikkelingsbiologie als onderwerp heeft.

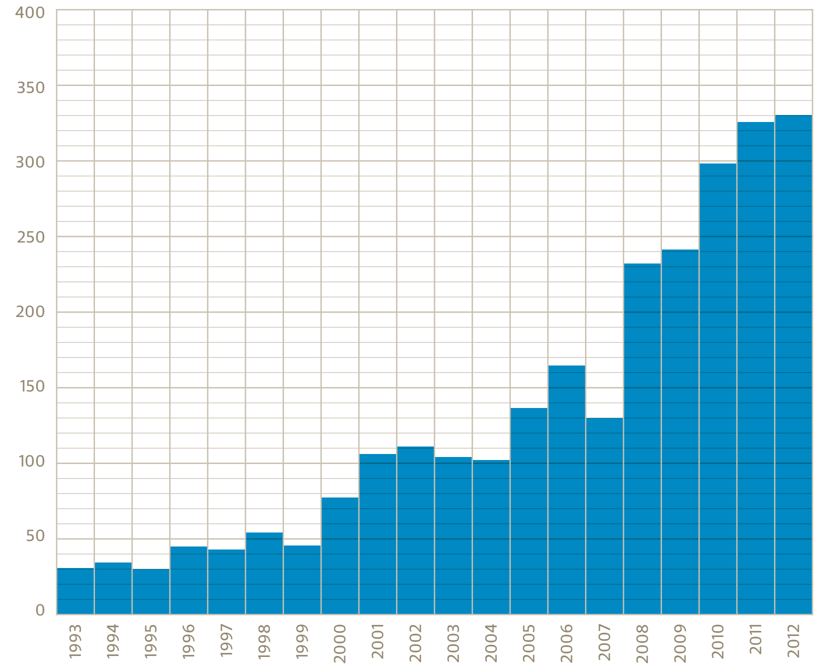
Studenten zullen we op de hoogte moeten brengen van de huidige ongekende mogelijkheden in de geneeskunde. Artsen in spe moeten zich bewust worden dat zij een stem hebben bij het bepalen van de grenzen van de geneeskunde. Maatschappelijke thema's mogen niet ontbreken in het onderwijs. Een van de maatschappelijke thema's is de discussie over de leeftijd waarop vrouwen in Nederland kinderen krijgen. Met het stijgen van de leeftijd van de vrouw nemen zowel de hoeveelheid als de kwaliteit van haar eicellen af. Dat zorgt voor een lagere kans op een natuurlijke zwangerschap, en ook op een lagere kans op een zwangerschap middels IVF al dan niet met PGD. Als er ook nog sprake is van een genetische ziekte wordt de beschikbare tijd om een gezond kind te krijgen heel krap. Vrouwen met kinderwens moeten zich hiervan bewust worden. Gynaecologen en klinisch genetici en andere artsen zullen paren met kinderwens en een verhoogd risico tijdig moeten waarschuwen. Van overheidswegen zullen voorzieningen moeten worden uitgebreid: een langer zwangerschapsverlof voor vrouwen en mannen, terugkeergarantie op de werkplek en goede en goedkope kinderopvang. Onze eigen Universiteit Maastricht kan een belangrijke stimulerende en positieve rol spelen door studenten te steunen als zij tijdens hun studie kinderen krijgen. Bureaucratische hindernissen voor studerende moeders en vaders moeten worden weggenomen.

De klinische genetica en ik zijn samen opgegroeid in de tweede helft van de twintigste eeuw. In het toenmalige ziekenhuis Annadal keken we in de tachtiger jaren naar de chromosomen. DNA-onderzoek was in de kliniek nog niet beschikbaar. Binnen één generatie is de genetica van een argeloos kind uitgegroeid tot een volwassen persoon die zijn plaats in de geneeskunde verworven heeft. Ons technisch kunnen biedt een enorme uitdaging voor verdere groei en wijsheid op geneeskundig en maatschappelijk vlak. De klinische genetica is in Nederland goed georganiseerd en geconcentreerd in de klinisch genetische centra die verbonden zijn aan universitair medische centra. De kwaliteitsstandaard is hoog. De laboratoria zijn gecertificeerd. We hebben een gedegen opleiding tot klinisch geneticus. In Nederland wordt PGD uitgevoerd in een nauwe samenwerking tussen de afdelingen Voortplantingsgeneeskunde, IVF-laboratoria en Klinische Genetica.
We zijn nu aanbeland in de 21e eeuw, de eeuw van de ongekende mogelijkheden.

Per 1 april 2012 ben ik benoemd tot strategisch hoogleraar in de Preïmplantatie Genetische Diagnostiek. Ik ben zeer vereerd dat ik de eerste en enige PGD-professor ben in Nederland.
Mijn dank gaat uit naar de Raad van Bestuur van het MUMC+, de Stichting Sint Annadal en het College van Toezicht voor het instellen van deze leerstoel en het in mij gestelde vertrouwen. Ik dank ook alle collegae van PGD Nederland, zowel in Maastricht als in de transportcentra voor de vruchtbare samenwerking. Ik hoop met jullie de komende jaren verder te kunnen consolideren en bouwen. Zonder de niet aflatende inspanning van de pioniers van de PGD in Maastricht, prof. Joep Geraedts en prof. Hans Evers, waren wij vandaag niet hier. Mijn dank, waardering en bewondering gaat uit naar jullie beiden. Dank aan prof. Connie Stumpel die met mij de polikliniek klinische genetica opzette en mij steeds steunde in mijn professionele ontwikkeling.
Het PGD-team Maastricht: Yvonne, Nienke, Marieke, Lonneke, Liesbeth, Petra, Veronique en Ingrid, Ron, Jos, Aimee, Edith, Janneke en ook Suzanne en Judith en alle anderen, met jullie is het goed werken, we zijn met recht een team. Collega's van de transportcentra PGD Nederland Lieve, Madelon, Klaske, Katelijne, Joke, Jolande, Sjoerd, Phillis, Merel, Mariet en vele anderen wil ik bedanken voor de fijne samenwerking. Collega's van de PGD-centra in Brussel en Straatsburg, dank voor de inspiratie en de zeer aangename BruMaStra-bijeenkomsten.
Prof. Guido de Wert en dr. Wybo Dondorp dank ik voor de inspirerende ethische debatten rond voorplanting. Promovendi, jullie inzet voor de PGD en de wetenschap is geweldig, veel dank. Collega's uit Nijmegen, prof. Han Brunner, prof. Joris Veltman, Ineke en Ilse, we staan nog aan het begin, ik verheug me op de samenwerking met jullie. Ook alle patiënten wil ik bedanken voor het in ons gestelde vertrouwen.
Ik heb gezegd.

# Patiëntgebonden activiteiten cumulatief

figuur 2 // AANTAL VERWIJZINGEN VOOR PGD PER JAAR TOT EN MET 2012




## Verwijzingen cumulatief tot en met 2012

Het cumulatief aantal verwijzingen voor PGD in Nederland tot en met 2012 bedraagt 2.644 *(figuur 2)*.
Het cumulatief aantal verwijzingen naar indicatiecategorie tot en met 2012 is weergegeven in *tabel 13*.

## Behandelingen cumulatief tot en met 2012

Sinds de start van PGD zijn er in totaal 1.608 behandelingen gestart bij 801 paren *(tabel 14)*. Dit heeft geresulteerd in 1.333 eicelpuncties, 1.157 terugplaatsingen (990 terugplaatsingen na een verse cyclus en 167 terugplaatsingen na een dooicyclus) en 274 doorgaande zwangerschappen (> 12 weken) waarvan 255 doorgaande zwangerschappen na een verse cyclus en negentien doorgaande zwangerschappen na een dooicyclus.

De percentages doorgaande zwangerschappen voor PGD in Nederland bedragen 17% per gestarte cyclus, 20,6% per eicelpunctie, 25,8% na terugplaatsing in een verse cyclus en 11,4% na terugplaatsing in een dooicyclus.
De percentages doorgaande zwangerschappen voor PGD met FISH-diagnostiek in Nederland bedragen 16,1% per gestarte cyclus, 19,9% per eicelpunctie, 28,4% per terugplaatsing in een verse cyclus en 12,5% per terugplaatsing in een dooicyclus.
De percentages doorgaande zwangerschappen voor PGD met PCR-diagnostiek in Nederland bedragen 17,9% per gestarte cyclus, 21,1% per eicelpunctie, 23,9% per terugplaatsing in een verse cyclus en 10,8% per terugplaatsing in een dooicyclus.

De indicaties voor de gestarte PGD-behandelingen zijn weergegeven in *tabel 15*. Details van de PGD-behandelcycli zijn in te zien in de online tabellen 16 tot en met 20 *(www.pgdnederland.nl > over ons > jaarverslagen)*.

tabel 13 // INDICATIES VAN DE PAREN DIE VERWEZEN ZIJN VOOR PGD NAAR INDICATIECATEGORIE CUMULATIEF TOT EN MET 2012

| | Totaal Nederland |
|---|---|
| Totaal aantal paren | 2.654 |
| Autosomaal dominant (AD) | 1.020 |
| Myotone dystrofie type 1 (DM1) | 180 |
| Erfelijke borstkanker (BRCA1/2) | 163 |
| Ziekte van Huntington | 157 |
| Huntington Exclusie | 23 |
| Neurofibromatose 1 (NF1) | 55 |
| Familiaire adenomateuze polyposis coli (FAP) | 42 |
| Marfan syndroom | 41 |
| Spinocerebellaire ataxie type 3 (SCA 3) | 25 |
| Erfelijke darmkanker, niet polyposis (HNPCC) | 16 |
| Multiple endocriene neoplasie 1/2A (MEN 1/2A) | 19 |
| Tubereuze sclerose complex (TSC) | 16 |
| AD polycysteuze nierziekte (ADPKD) | 13 |
| Facio scapulo humerale spierdystrofie (FSHD) | 12 |
| Heriditaire motore en sensore neuropathie (HMSN) | 12 |
| Heriditaire multipele exostosen (HME) | 11 |
| Retinoblastoom | 11 |
| CADASIL | 10 |
| Cadasil Exclusie | 1 |
| Hypertrofe cardiomyopathie (HCM) | 10 |
| Spastische paraplegie (HSP) | 10 |
| Osteogenesis imperfecta | 9 |
| Von Hippel Lindau | 9 |
| Noonan syndroom | 7 |
| Aniridie | 6 |
| Treacher Collins syndroom | 6 |
| Hereditary Cerebral Hemorrhage (HCHWA-D) | 5 |
| Dilaterende cardiomyopathie (DCM) | 4 |
| Erfelijke maagkanker | 4 |
| Gorlin syndroom | 4 |
| Li Fraumeni syndroom | 4 |
| Neurofibromatose 2 (NF2) | 4 |
| Peutz Jeghers syndroom | 4 |
| Cowden syndroom | 3 |
| Ehlers Danlos syndroom type IV (EDS IV) | 3 |
| Familiaire amyloid polyneuropathie | 3 |
| Familiaire multipele melanoma mole (FAMMM) | 3 |
| Paroxysmaal ventricel fibrilleren (DPP6 locus) | 3 |
| Waardenburg syndroom type 1 | 3 |
| Achondroplasie | 2 |
| Albright heriditaire osteodystrofie | 2 |
| Allagille syndroom | 2 |
| Angelman syndroom | 2 |
| BOR syndroom | 2 |
| Brugada syndroom | 2 |
| CHARGE syndroom | 2 |
| Crouzon syndroom | 2 |
| Cylindromatose | 2 |
| Ectodermale dysplasie | 2 |
| Frontotemporale dementie | 2 |
| Nail-patella syndroom | 2 |
| Trichorhinophalangeaal syndroom type 1 (TRPS) | 2 |
| diversen * | 83 |
| Autosomaal recessief (AR) | 446 |
| Cystische fibrose (CF) | 133 |
| Spinale spieratrofie (SMA) 1/2 | 87 |

| | Totaal Nederland |
|---|---|
| Sikkelcelanemie | 14 |
| Beta thalassemie (1 beta thalassemie/sikkelcelanemie) | 13 |
| CDG syndroom | 9 |
| Pontocerebellaire hypoplasie type 2 | 8 |
| Ziekte van Pompe | 8 |
| Ziekte van Krabbe | 7 |
| Fanconi anemie | 6 |
| Adrenogenitaal syndroom (AGS) | 5 |
| AR Polycysteuze nierziekte (ARPKD) | 5 |
| Zellweger syndroom | 5 |
| Metachromatische leukodystrofie | 4 |
| Omenn syndroom | 4 |
| Schwachmann Diamond syndroom | 4 |
| Alpers syndroom | 3 |
| AR doofheid (DFNB1) | 3 |
| AR Osteogenesis imperfecta | 3 |
| Hurler syndroom | 3 |
| Leber congenitale amaurosis | 3 |
| Merosine negatieve spierdystrofie | 3 |
| Peroxisomale stoornis | 3 |
| Phenylketonurie (PKU) | 3 |
| Walker Warburg Syndroom | 3 |
| Aicardi-Goutieres syndroom | 2 |
| Arthogrypose renal dysfunction cholestase (ARC) syndroom | 2 |
| Gangliosidose type 1 | 2 |
| Gaucher syndroom | 2 |
| Glycogeen stapelingsziekte type 1b | 2 |
| Nemaline myopathie | 2 |
| Sanfilipo syndroom | 2 |
| Smith Lemli Opitz syndroom | 2 |
| Diversen* | 91 |
| X-gebonden | 487 |
| Fragiele X syndroom | 137 |
| Duchenne/Becker spierdystrofie | 82 |
| Hemofilie A/B | 71 |
| Mentale retardatie X-gebonden | 27 |
| Adrenoleucodystrofie XL (ALD) | 15 |
| Hydrocephalus X-gebonden | 12 |
| Alport syndroom | 11 |
| Incontinentia pigmenti | 10 |
| Retinoschisis | 6 |
| Agammaglobulinemie | 5 |
| Chronische granulomateuze ziekte | 5 |
| Retinitis pigmentosa XL | 5 |
| Myotubulaire myopathie XL | 4 |
| Simpson Golabi Behmel syndoom | 4 |
| Wiskott-Aldrich syndroom | 4 |
| Ziekte van Menkes | 4 |
| Androgeenongevoeligheidssyndroom | 3 |
| Löwe syndroom | 3 |
| Periventiculaire nodulaire heteropieen (filamine A) | 3 |
| Severe Combined Immunodeficientie syndroom (SCID) | 3 |
| Ziekte van Norrie | 3 |
| Ataxie/ spastische paraplegie | 2 |
| Barth syndroom | 2 |
| Coffin-Lowry syndroom | 2 |

| | Totaal Nederland |
|---|---|
| FG syndroom | 2 |
| Hypophosphatemische rachitis | 2 |
| Nefrogene diabetes insipidus | 2 |
| XL Hypohydrotische Ectodermale Dysplasie | 2 |
| Diversen * | 56 |
| Mitochondriële aandoening | 29 |
| MELAS m.3243A>G mutatie | 12 |
| Leigh syndroom m.8993C>T/G mutatie | 6 |
| Diversen * | 11 |
| Structurele chromosoomafwijking | 652 |
| Reciproke translocatie | 435 |
| Robertsoniaanse translocatie | 156 |
| Para- of pericentrische inversie | 10 |
| Deletie 22q11 | 4 |
| Mozaiek Turner syndroom | 4 |
| Recidiverende trisomie 21 | 4 |
| Diversen* | 39 |
| Andere | 20 |
| Herhaalde miskramen | 6 |
| Herhaalde mola zwangerschappen | 4 |
| Bloedgroepantagonisme | 3 |
| Diversen * | 7 |
| Twee indicaties voor PGD** | 25 |
| Reciproke translocatie man en vrouw | 5 |
| Myotone dystrofie type 1 man en robertsoniaanse translocatie vrouw | 2 |
| Alpers syndroom en MELAS kind | 1 |
| Aniridie man en NF1 vrouw | 1 |
| CF en Down syndroom kind | 1 |
| CF kind en Fragiele X syndroom vrouw | 1 |
| CF en Zellweger syndroom kind | 1 |
| Ehlers Danlos type IV en MPSVIII kind | 1 |
| Erfelijke borstkanker (BRCA1) en Duchenne vrouw | 1 |
| Erfelijke borstkanker (BRCA1) en Noonan syndroom vrouw | 1 |
| Erfelijke borstkanker (BRCA2) vrouw en Retinoblastoom man | 1 |
| Gangliosidose type 1 en Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficientie (MADD) kind | 1 |
| Myotone dystrofie type 1 en del22q11 vrouw | 1 |
| Neurofibromatose type 1 (NF1) vrouw en Hereditaire multipele exostosen (HME1) man | 1 |
| Peutz Jeghers syndroom en Porencephalie vrouw | 1 |
| PKU en Down syndroom kind | 1 |
| Pompe kind en reciproke translocatie vrouw | 1 |
| Reciproke translocatie en Fragiele X syndroom vrouw | 1 |
| Spinale spieratrofie type 1 en Ataxie Oculomotore Apraxie type 1 kind | 1 |
| Saethre-Chotzen syndroom en SDHB vrouw | 1 |
| HLA typering gevraagd (additioneel) | 9 |
| Beta thalassemie | 5 |
| Fanconi anemie | 2 |
| Chronische Granulomateuze ziekte | 1 |
| Chronische myeloide leucemie (CML) | 1 |

* In de categorie diversen zijn aandoeningen opgenomen waarvoor slechts één paar werd verwezen ** Van de verwezen paren met twee indicaties, is maar één indicatie geteld bij de totalen

tabel 14 // AANTAL GESTARTE PGD-BEHANDELINGEN CUMULATIEF TOT EN MET 2012 EN ZWANGERSCHAPSPERCENTAGES

| | PCR | FISH | Totaal |
|---|---|---|---|
| Gestarte paren | 431 | 370 | 801 |
| Gestarte cycli | 836 | 772 | 1.608 |
| Dooicycli cryo-embryo's ingevroren voor analyse* | 24 | 10 | 34 |
| Eicelpuncties | 711 | 622 | 1.333 |
| Dooicycli cryo-embryo's ingevroren na analyse** | 102 | 53 | 155 |
| Cycli met embryotransfer in verse cyclus | 578 | 412 | 990 |
| Cycli met embryotransfer in dooicyclus *** | 111 | 56 | 167 |
| Doorgaande zwangerschap > 12 weken na terugplaatsing in verse cyclus | 138 | 117 | 255 |
| Doorgaande zwangerschap > 12 weken na terugplaatsing in dooicyclus | 12 | 7 | 19 |
| Doorgaande zwangerschap > 12 weken totaal | 150 | 124 | 274 |
| % doorgaande zwangerschap > 12 weken per gestarte cyclus | 17,9 | 16,1 | 17,0 |
| % doorgaande zwangerschap > 12 weken per eicelpunctie | 21,1 | 19,9 | 20,6 |
| % doorgaande zwangerschap > 12 weken per terugplaatsing in verse cyclus | 23,9 | 28,4 | 25,8 |
| % doorgaande zwangerschap > 12 weken per terugplaatsing na dooicyclus | 10,8 | 12,5 | 11,4 |

* Ontdooien, biopsie en analyse tot en met 2012 van embryo's die in een eerdere cyclus ingevroren zijn

** Ontdooien tot en met 2012 van embryo's die in een eerdere cyclus na analyse zijn ingevroren

*** Terugplaatsing van ontdooide cryo-embryo's die voor of na analyse ingevroren zijn



## Zwangerschappen en kinderen geboren na PGD cumulatief tot en met 2012

In *tabel 21* is een overzicht gegeven van het aantal zwangerschappen na PGD en de uitkomsten tot en met 2012 (peildatum 31 december 2012). In totaal zijn er 368 zwangerschappen bij 323 paren ontstaan.
In totaal waren 274 zwangerschappen doorgaand bij een zwangerschapsduur van twaalf weken.
44 paren waren tweemaal zwanger middels PGD en één paar driemaal.
De indicaties voor PGD van de zwangeren zijn te vinden in de online tabel 22 *(www.pgdnederland.nl > over ons > jaarverslagen).*

Er zijn sinds de start van PGD in 1995 257 kinderen geboren na PGD: 187 eenlingen, 33 tweelingen en twee drielingen. Twee kinderen werden doodgeboren, één meisje was deel van een drieling en werd prematuur geboren, één jongen overleed intra-uterien bij 37 weken.
Voor bijzonderheden tijdens de zwangerschappen en bevallingen en een overzicht van de congenitale afwijkingen van kinderen geboren na PGD wordt verwezen naar de online tabellen 23 en 24 *(www.pgdnederland.nl > over ons > jaarverslagen).*

tabel 15 // INDICATIES VOOR DE GESTARTE PGD-BEHANDELINGEN IN DE DRIE CENTRA EN TOTAAL IN NEDERLAND CUMULATIEF TOT EN MET 2012



| | t/m 2012 Nederland paren | t/m 2012 Nederland cycli* | t/m 2012 MUMC+ paren | t/m 2012 MUMC+ cycli* | t/m 2012 UMCU paren | t/m 2012 UMCU cycli* | t/m 2012 UMCG paren | t/m 2012 UMCG cycli* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PCR | | | | | | | | |
| Autosomaal dominant | 281 | 556 | 180 | 382 | 93 | 155 | 8 | 19 |
| Ziekte van Huntington | 81 | 179 | 65 | 151 | 13 | 23 | 3 | 5 |
| Myotone dystrofie type 1 (DM1) | 60 | 114 | 31 | 64 | 27 | 47 | 2 | 3 |
| Erfelijke borst- en eierstokkanker (BRCA2) | 21 | 42 | 12 | 22 | 9 | 19 | | 1 |
| Erfelijke borst- en eierstokkanker (BRCA1) | 17 | 31 | 10 | 19 | 7 | 10 | | 2 |
| Familiare Adenomateuze Polyposis coli (FAP) | 16 | 41 | 10 | 29 | 4 | 10 | 2 | 2 |
| Marfan syndroom | 16 | 31 | 8 | 18 | 8 | 11 | | 2 |
| Spinocerebellaire ataxie type 3 (SCA3) | 15 | 30 | 14 | 26 | | | 1 | 4 |
| Neurofibromatose type 1 (NF1) | 7 | 8 | 3 | 3 | 4 | 5 | | |
| Retinoblastoom | 3 | 6 | 1 | 2 | 2 | 4 | | |
| Tubereuze sclerose type 1 (TSC1) | 3 | 6 | 3 | 6 | | | | |
| Erfelijke maagkanker | 2 | 5 | 2 | 5 | | | | |
| Frontotemporale dementie | 2 | 5 | 2 | 5 | | | | |
| Erfelijke darmkanker, non polyposis (HNPCC) | 2 | 4 | 2 | 4 | | | | |
| Familiaire atypische multiple mole melanoma (FAMMM) | 3 | 4 | 2 | 2 | 1 | 2 | | |
| Heriditaire Multiple Exostosen (HME) | 2 | 3 | | | 2 | 3 | | |
| Holoprosencephalie | 2 | 4 | 2 | 4 | | | | |
| Nemaline myopathie | 2 | 4 | | | 2 | 4 | | |
| Noonan syndroom | 2 | 4 | | | 2 | 4 | | |
| Cowden syndroom | 2 | 3 | 1 | 2 | 1 | 1 | | |
| Hypochondroplasie | 1 | 3 | 1 | 3 | | | | |
| Li-Fraumeni syndroom | 1 | 3 | 1 | 3 | | | | |
| Alagille syndroom | 1 | 2 | | | 1 | 2 | | |
| Aniridie | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | | |
| Branchio-Oto-Renaal (BOR) syndroom | 1 | 2 | 1 | 2 | | | | |
| Gorlin syndroom | 2 | 2 | | | 2 | 2 | | |
| Hereditary Cerebral Hemorrhage (HCWA-D) | 2 | 2 | | | 2 | 2 | | |
| Heriditaire motore en sensore neuropathie 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | | | | |
| Heriditaire motore en sensore neuropathie 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | | | | |
| Nail-patella syndroom | 1 | 2 | 1 | 2 | | | | |
| Treacher Collins | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | | |
| Achondroplasie | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | |
| CADASIL | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | |
| Ectodermale dysplasie ectrodactylie Clefting (EEC) syndroom | 1 | 1 | | | 1 | 1 | | |
| Ehlers Danlos syndroom type IV (EDS IV) | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | |
| Porencephalie | 1 | 1 | | | 1 | 1 | | |
| Tubereuze sclerose type 2 (TSC2) | 1 | 1 | | | 1 | 1 | | |
| Von Hippel Lindau (VHL) | 1 | 1 | | | 1 | 1 | | |
| Spinocerebellaire ataxie (SCA17) | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | |
| Autosomaal recessief | 98 | 184 | 61 | 130 | 31 | 46 | 6 | 8 |
| Cystische fibrose (CF) | 44 | 86 | 27 | 66 | 15 | 18 | 2 | 2 |
| Spinale spieratrofie type 1 of 2 (SMA I/II) | 22 | 38 | 15 | 27 | 6 | 10 | 1 | 1 |
| Pontocerebellaire hypoplasie type 2 | 3 | 7 | 1 | 2 | 1 | 3 | 1 | 2 |
| Aicardi Goutieres syndroom | 1 | 4 | | | 1 | 4 | | |
| Phenylketonurie (PKU) | 1 | 4 | 1 | 4 | | | | |
| AR Congenitale ichtyosis | 2 | 3 | 1 | 1 | 1 | 2 | | |
| AR Leigh syndroom | 1 | 3 | 1 | 3 | | | | |
| AR polycysteuze nierziekte (ARPKD) | 1 | 3 | 1 | 3 | | | | |
| Familiaire Hemofagocytische Lymfohistiocytose type 3 | 1 | 3 | 1 | 3 | | | | |

vervolg tabel 15



| | t/m 2012 Nederland paren | t/m 2012 Nederland cycli* | t/m 2012 MUMC+ paren | t/m 2012 MUMC+ cycli* | t/m 2012 UMCU paren | t/m 2012 UMCU cycli* | t/m 2012 UMCG paren | t/m 2012 UMCG cycli* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Mucolipidose type 2 | 1 | 3 | 1 | 3 | | | | |
| Adrenogenitaal syndroom (AGS) | 2 | 2 | 2 | 2 | | | | |
| Congenitale doofheid (GJB2) | 1 | 2 | 1 | 2 | | | | |
| Congenitale merosine negatieve spierdystrofie | 1 | 2 | | | 1 | 2 | | |
| Metachromatische Leukodystrofie | 1 | 2 | 1 | 2 | | | | |
| Morbus Sandhoff | 1 | 2 | 1 | 2 | | | | |
| Osteogenisis Imperfecta type III | 1 | 2 | | | 1 | 2 | | |
| Walker-Warburg syndroom | 1 | 2 | | | | | 1 | 2 |
| Wolcott-Rallison syndroom | 1 | 2 | 1 | 2 | | | | |
| Zellweger syndroom | 1 | 2 | 1 | 2 | | | | |
| Beta thalassemie | 1 | 2 | 1 | 2 | | | | |
| Carbohydrate deficient glycoprotein syndroom (CDG1A) | 1 | 1 | | | 1 | 1 | | |
| Ellis von Crefeld syndroom | 1 | 1 | | | | | 1 | 1 |
| Fanconi anemie | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | |
| Glycogeen stapelingsziekte | 1 | 1 | | | 1 | 1 | | |
| Glycogeen stapelingsziekte type 1b | 1 | 1 | | | 1 | 1 | | |
| Niemann-Pick syndroom | 1 | 1 | | | 1 | 1 | | |
| Smith-Lemli-Opitz syndroom | 1 | 1 | | | 1 | 1 | | |
| Tyrosine hydroxylase deficiëntie | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | |
| Ziekte van Krabbe | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | |
| Ziekte van Pompe | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | |
| X-gebonden | 45 | 86 | 30 | 61 | 13 | 23 | 2 | 2 |
| Fragiele X syndroom | 32 | 67 | 24 | 47 | 8 | 18 | | 2 |
| Adrenoleucodystrofie XL | 1 | 4 | 1 | 4 | | | | |
| Retinitis Pigmentosa | 1 | 4 | 1 | 4 | | | | |
| Pelizaeus-Merzbacher syndroom | 1 | 3 | 1 | 3 | | | | |
| Duchenne/Becker spierdystrofie | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | | |
| Hemofilie A | 3 | 2 | | | 2 | 2 | | |
| Incontinentia pigmenti | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | |
| Lissencephalie | 1 | 1 | | | 1 | 1 | | |
| Lymfangioproliferatieve ziekte | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | |
| Periventriculaire nodulaire heterotopie | 1 | 1 | | | 1 | 1 | | |
| Mitochondriële aandoening | 7 | 10 | 7 | 10 | | | | |
| MELAS m.3243A>G mutatie | 4 | 7 | 4 | 7 | | | | |
| Leigh/NARP m.8993 C>T/G mutatie | 2 | 2 | 2 | 2 | | | | |
| MERRF (m.8344A>G) | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | |
| PCR totaal | 431 | 836 | 278 | 583 | 137 | 224 | 16 | 29 |
| FISH | | | | | | | | |
| X-gebonden | 102 | 231 | 70 | 162 | 21 | 47 | 11 | 22 |
| Hemofilie A/B | 24 | 52 | 13 | 29 | 7 | 18 | 4 | 5 |
| Duchenne/ Becker spierdystrofie | 18 | 43 | 15 | 36 | 2 | 4 | 1 | 3 |
| Hydrocephalie X gebonden | 4 | 9 | 2 | 6 | 2 | 3 | | |
| Menkes syndroom | 1 | 9 | 1 | 9 | | | | |
| Androgeen ongevoeligheidssyndroom | 4 | 8 | 0 | | 4 | 8 | | |
| Lowe syndroom | 2 | 8 | 1 | 5 | | | 1 | 3 |
| Simpson Golabi Behmel syndroom | 3 | 8 | 2 | 4 | 1 | 4 | | |
| Adrenoleucodystrofie XL | 4 | 7 | 4 | 7 | | | | |
| Nefrogene diabetes insipidus | 2 | 7 | 1 | 4 | 1 | 3 | | |

vervolg tabel 15

| | t/m 2012 Nederland paren | t/m 2012 Nederland cycli* | t/m 2012 MUMC+ paren | t/m 2012 MUMC+ cycli* | t/m 2012 UMCU paren | t/m 2012 UMCU cycli* | t/m 2012 UMCG paren | t/m 2012 UMCG cycli* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Severe Combined Immunodeficientie syndroom (SCID) | 3 | 6 | 2 | 4 | | | 1 | 2 |
| Alport syndroom | 3 | 5 | 3 | 5 | | | | |
| Chronisch Granulomateuze ziekte (CGD) | 1 | 5 | 1 | 5 | | | | |
| FG-syndroom | 2 | 5 | 2 | 5 | | | | |
| Agammaglobulinemie | 2 | 4 | 1 | 3 | 1 | 1 | | |
| Lenz syndroom | 1 | 4 | 1 | 4 | | | | |
| Lymphoproliferatieve ziekte | 1 | 4 | 1 | 4 | | | | |
| Myotubulaire myopathie | 2 | 4 | 1 | 2 | 1 | 2 | | |
| Chorioideremie | 2 | 3 | 2 | 3 | | | | |
| Kegelstaafdystrofie | 1 | 3 | | | | | 1 | 3 |
| Mentale retardatie X-gebonden | 2 | 3 | 2 | 3 | | | | |
| Opitz sydroom | 1 | 3 | 1 | 3 | | | | |
| Retinoschisis | 2 | 3 | 2 | 3 | | | | |
| Spinocerebellaire ataxia XL | 1 | 3 | 1 | 3 | | | | |
| Ziekte van Norrie | 1 | 3 | 1 | 3 | | | | |
| Coffin Lowry syndroom | 1 | 2 | 1 | 2 | | | | |
| Erfelijke borst- en eierstokkanker (BRCA1) | 1 | 2 | | | 1 | 2 | | |
| Hypophosphatemische rachitis XL | 2 | 2 | 2 | 2 | | | | |
| Lesch Nyhan syndroom | 2 | 2 | 2 | 2 | | | | |
| Mohr-Tranebjaerg | 1 | 2 | 0 | | 1 | 2 | | |
| Ohdo syndroom | 1 | 2 | 1 | 2 | | | | |
| Retinitis pigmentosa XL (RP2/RP3) | 1 | 2 | | | | | 1 | 2 |
| SOX3 XL | 1 | 2 | | | | | 1 | 2 |
| Spondylo-epimetafysaire dyplasie (SEMD) XL | 1 | 2 | | | | | 1 | 2 |
| Barth syndroom | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | |
| Leri Weill dyschondrosteosis | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | |
| Lujan Frijns syndroom | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | |
| Pelizaeus Merzbacher syndroom | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | |
| | | | | | | | | |
| Mitochondriële aandoening | 3 | 4 | 3 | 4 | | | | |
| Leber Heriditaire Opticus Neuropathie (LHON) | 3 | 4 | 3 | 4 | | | | |
| | | | | | | | | |
| Structurele chromosoomafwijking | 265 | 537 | 142 | 303 | 95 | 179 | 28 | 55 |
| Reciproke translocaties | 187 | 383 | 99 | 205 | 69 | 137 | 19 | 41 |
| Robertsoniaanse translocaties | 62 | 125 | 32 | 76 | 24 | 40 | 6 | 9 |
| Deleties | 6 | 14 | 6 | 14 | | | | |
| Inserties | 2 | 4 | 2 | 3 | | | | 1 |
| Inversies | 4 | 4 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | |
| Reciproke en Robertsoniaanse translocatie | 2 | 4 | | 0 | | | 2 | 4 |
| Recidiverende trisomie 21 | 1 | 2 | 1 | 2 | | | | |
| Mozaïek Turner syndroom | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | |
| | | | | | | | | |
| FISH totaal | 370 | 772 | 215 | 469 | 116 | 226 | 39 | 77 |
| | | | | | | | | |
| Totaal | 801 | 1608 | 493 | 1052 | 253 | 450 | 55 | 106 |



* Inclusief cancels, exclusief cycli met analyse van eerder ingevroren embryo's

Opmerking: Bij een aantal ziektebeelden wordt tussen haakjes zowel de afkorting voor het ziektebeeld alsook het betrokken gen genoemd

tabel 21 // AANTAL ZWANGERSCHAPPEN EN KINDEREN GEBOREN NA PGD CUMULATIEF TOT EN MET 2012

| | |
|---|---|
| Zwangerschappen | |
| Aantal vrouwen met positieve zwangerschapstest | 323 |
| Aantal vrouwen 2 x zwanger na PGD | 44 |
| Aantal vrouwen 3 x zwanger na PGD | 1 |
| Totaal aantal positieve zwangerschapstesten | 368 |
| Klinische zwangerschappen met positieve hartactie | 283 |
| Doorgaande zwangerschappen > 12 weken | 274 |
| | |
| PCR | |
| Positieve zwangerschapstest | 175 |
| Doorgaande zwangerschappen > 12 weken | 150 |
| FISH | |
| Positieve zwangerschapstest | 140 |
| Doorgaande zwangerschappen > 12 weken | 124 |
| | |
| Verloop doorgaande zwangerschappen > 12 weken | |
| Zwangerschapsafbreking | 2 |
| Bevallingen | 219 |
| Immatuur (12-24 weken) | 1 |
| Prematuur (24-37 weken) | 31 |
| Aterme (> 37 weken) | 187 |
| | |
| Geboren kinderen | 257 |
| Eenling | 187 |
| Tweeling | 33 |
| Drieling | 2 |
| Levendgeboren | 255 |
| Aantal jongens | 113 |
| Aantal meisjes | 142 |
| Doodgeboren | 2 |



# Wel of niet kiezen voor PGD – een moeilijk besluit voor paren belast met erfelijke borst- en eierstokkanker

*Drs. Inge Derks-Smeets, arts-onderzoeker, drs. Joyce Gietel-Habets, onderzoeker*

Sinds 2011 loopt er in het Maastricht UMC+ wetenschappelijk onderzoek naar keuzes rondom PGD voor erfelijke borst- en eierstokkanker. Dit onderzoek wordt gefinancierd door Stichting Pink Ribbon. Erfelijke borst- en eierstokkanker wordt veroorzaakt door een mutatie in het BRCA1- of BRCA2-gen. Vrouwen met een dergelijke mutatie hebben een risico van zestig tot tachtig procent om voor hun zeventigste jaar borstkanker te krijgen. Daarnaast hebben vrouwen met een BRCA1-mutatie een risico van dertig tot zestig procent en vrouwen met een BRCA2-mutatie een risico van vijf tot twintig procent om eierstokkanker te krijgen.

Zowel mannen als vrouwen die drager zijn van een BRCA-mutatie hebben vijftig procent kans deze aanleg voor erfelijke borst- en eierstokkanker door te geven aan hun kinderen. Zowel zonen als dochters kunnen de mutatie erven; met name dochters hebben dan een verhoogd risico op kanker.

PGD voor erfelijke borst- en eierstokkanker is toegestaan in Nederland sinds 2008. Inmiddels hebben meer dan 150 paren een informatief gesprek gehad over PGD voor BRCA. Uiteindelijk besluit minder dan de helft van deze paren te starten met de PGD-behandeling. Om meer inzicht te krijgen in hoe paren die belast zijn met erfelijke borst- en eierstokkanker de afweging maken wel of niet te kiezen voor PGD, werden in 2012 interviews georganiseerd. Achttien paren die belast zijn met erfelijke borst- en eierstokkanker en een voorlichtingsgesprek over PGD hebben gehad in het verleden, hebben hieraan deelgenomen. Van deze paren hebben er uiteindelijk zes voor PGD gekozen, vier voor prenatale diagnostiek en acht voor een zwangerschap zonder diagnostiek naar BRCA. De paren werden gevraagd naar de voor- en nadelen van PGD en hun overwegingen en redenen om al dan niet voor PGD te kiezen. Daarnaast werd er gevraagd naar hun ideeën over prenatale diagnostiek voor erfelijke borst- en eierstokkanker.

De belangrijkste factor die een rol speelde in de besluitvorming was de mate van ernst die de paren toekenden aan de aandoening. Ongeveer de helft van de paren vond erfelijke borst- en eierstokkanker zeer ernstig. Deze paren hadden er veelal voor gekozen om BRCA te voorkomen bij hun kinderen door te kiezen voor PGD of prenatale diagnostiek. De andere helft van de paren vond erfelijke borst- en eierstokkanker ook ernstig, maar legde de nadruk vooral op de relatief kleine kans (25%) op een dochter met de mutatie, de mogelijkheid dat een dochter met de erfelijke aanleg géén kanker krijgt en, indien het paar de BRCA-mutatie toch door zou geven aan een dochter, de mogelijkheden op het gebied van preventie. Een ander belangrijk aspect in de keuze voor PGD of prenatale diagnostiek waren de morele en religieuze overtuigingen van het paar. Enkele paren waren principieel tegen zwangerschapsafbreking of de selectie van embryo's. Het merendeel van de paren had daarentegen geen principiële bezwaren, maar vond zwangerschapsafbreking omwille van een dochter met BRCA-mutatie niet acceptabel. Een klein deel van de paren vond dit wel geoorloofd; deze paren kozen allen voor prenatale diagnostiek, hoofdzakelijk vanuit praktisch oogpunt.

Zowel de paren die voor PGD kozen, als de paren die voor prenatale diagnostiek of een zwangerschap zonder diagnostiek naar BRCA kozen, noemden meer nadelen van PGD dan voordelen. Het belangrijkste voordeel van PGD was echter zeer zwaarwegend: het voorkomen van de overdracht van de BRCA-mutatie naar het kind. Hierdoor wordt niet alleen het kind, maar ook de volgende generatie beschermd tegen erfelijke borst- en eierstokkanker. De nadelen die genoemd werden waren talrijker maar minder zwaarwegend. Genoemd werden onder andere de fysieke en emotionele belasting van de (IVF-)behandeling, de medicalisering van de kinderwens (met name normaal vruchtbare paren vonden het ondergaan van IVF een nadeel), de als lang ervaren voorbereidingstijd en de relatief lage kans op zwangerschap na IVF/PGD. Voor vrouwen met een BRCA-mutatie speelde ook de veiligheid van hormonale stimulatie bij IVF een rol, met het oog op het risico op borstkanker. Daarnaast was het voor hen van belang dat de planning van het PGD-traject paste binnen de planning van eventuele preventieve operaties. Het feit dat voor PGD meerdere ziekenhuisbezoeken nodig zijn was voor een deel van deze vrouwen, die vaak al een lange ziekenhuisgeschiedenis hebben en in de toekomst mogelijk nog meer onderzoeken/ingrepen zullen ondergaan, een nadeel.

Paren die voor PGD hadden gekozen hadden hier geen spijt van, ook niet als zij niet zwanger waren geworden van PGD. De PGD-paren die een of meerdere behandelingen hadden ondergaan gaven aan dat het traject zwaarder was geweest dan verwacht, met name qua psychologische spanning en stress. Ondanks de voorlichting en informatie hadden zij zich hier toch niet geheel op kunnen voorbereiden.

Alle paren die voor prenatale diagnostiek hadden gekozen stonden nog steeds achter deze keuze, onafhankelijk van de uitkomst hiervan. Een deel van de paren die hadden gekozen voor een zwangerschap zonder diagnostiek naar BRCA, gaf aan hier met gemengde gevoelens op terug te kijken. Het was confronterend voor hen opnieuw na te denken over de keuze die destijds weloverwogen was gemaakt. Achteraf twijfelden zij over de juistheid van deze keuze. Met name waren zij angstig voor de mogelijkheid dat de toekomst zou uitwijzen dat hun kind de BRCA-mutatie geërfd zou hebben.

*De uitgevoerde interviews zijn onderdeel van een groter onderzoeksproject naar motieven en overwegingen van paren om al dan niet voor PGD te kiezen en naar de bekendheid met en de attitude jegens PGD van zowel BRCA-dragers als potentiële verwijzers. Het totale onderzoeksproject duurt 2,5 jaar en wordt gefinancierd door Stichting Pink Ribbon.*





# *Dubbelportret* — prof. dr. Christine de Die

*Silvia van de Put | Co>meander*

Samen zijn ze goed voor ruim zeventig jaar ervaring in de klinische genetica. Beiden staan bekend om hun rotsvaste geloof in preïmplantatie genetische diagnostiek (afgekort tot PGD): 'believers' zijn het, voorvechters en doordouwers. Op de Linkedin-pagina van Joep staat inmiddels 'Emeritus Professor of Genetics & Cell Biology'. Hij heeft op 1 april 2013 de leiding van de PGD overgedragen aan Christine, die op haar beurt op 6 september 2013 haar ambt als hoogleraar Preïmplantatie Genetische Diagnostiek heeft aanvaard.

### *Oud en nieuw?*

Strikt genomen is dit dus het verhaal van het vertrekkende en het komende boegbeeld van PGD in Maastricht. Maar als je al ruim dertig jaar intensief samenwerkt, samen klein bent begonnen, samen hard hebt gewerkt en er voor hebt gezorgd dat PGD nu echt stevig op de kaart staat, kun je dan spreken van 'oud' en 'nieuw'? Of van 'vertrekkend' en 'komend'?

De meeste mensen wisselen nog wel eens van stoel of van werkgever. Joep Geraedts is altijd bij zijn 'eerste liefde' gebleven: de klinische genetica in het algemeen en PGD in het bijzonder. Hij begon zijn carrière weliswaar in Leiden, maar bleef sinds 1982 in Maastricht, waar hij samen met Hans Evers en Guido de Wert aan de wieg stond van PGD. Christine de Die kwam het team in 1984 versterken. Hun PGD-pionierswerk werd gefinancierd uit het potje 'experimentele behandelingen' van het academisch budget van het Maastrichtse ziekenhuis. Groeien was echter nauwelijks aan de orde. Ontwikkelen ja, ontdekken ja. Verbeteren? Optimaliseren? Ja, graag. Maar groeien? Meer behandelingen doen? Liever niet, want 'wie moest dat betalen'?

### *In de schijnwerpers*

In 2006 werd PGD - tot dan toe slechts in beperkte kring bekend - opgenomen in het basispakket van de gezondheidszorg. De echte bekendheid bij de politiek, de media en de patiënten kwam in 2008. Een controverse over de toepassing van PGD bij erfelijke borstkanker ontaardde in de maanden mei en juni 2008 in een heuse politieke rel over wat opeens bekend stond als 'embryoselectie'. De tegenstanders deden er alles aan om die toepassing van PGD te verbieden. Maar het werkte juist omgekeerd, zo vertelt Christine: "We kregen in alle media uitgebreid de kans om uit te leggen wat we deden en voor wie en waarom, en hoe zorgvuldig we werkten. Het bleek voor ons een perfecte mediacampagne, die nog gratis was ook!"

### *Grote stappen zetten*

Vanaf toen ging het hard. Het aantal behandelingen steeg van circa vijftig in 2008 naar bijna driehonderd in 2012. Concreet: uit die driehonderd behandelingen zullen ongeveer 75 kinderen zonder de gevreesde aandoening geboren worden. Maastricht is en blijft de spil bij elke PGD-behandeling in Nederland, het MUMC+/Klinische Genetica is immers de enige vergunninghouder voor PGD in Nederland. Alle intakegesprekken en alle laboratoriumonderzoek vinden hier plaats. Want hier zit de ervaring en de kennis en de apparatuur. Voor de IVF wordt intensief samengewerkt met de IVF-afdeling in het MUMC+ en met de transportcentra, de UMC's in Utrecht, Groningen en binnenkort ook Amsterdam. De centra in Brussel en Straatsburg zijn nauw betrokken.

### *Toezicht, controle, verantwoording?*

Toen de staatssecretaris in 2008 voorstelde om elk verzoek vooraf te toetsen, kwam Joep met een alternatief. Hij vond niet dat een politicus op de stoel van medici of patiënten moest gaan zitten. Maar aangezien hij zich kon voorstellen dat de politiek een stevige vinger aan de pols wilde houden, stelde hij voor om een 'toezichthouder' te benoemen. Deze landelijke commissie is samengesteld uit vertegenwoordigers van patiënten en beroepsgroepen (gynaecologen, ethici en genetici).





# & prof. dr. Joep Geraedts

> *"De werkwijze is dan wel protocollair vastgelegd, maar er zijn natuurlijk smaakverschillen."*

Joep en Christine hadden en hebben regelmatig contact met hen. Ook beloofde Joep jaarlijks een verslag te maken met alle feiten, cijfers en achtergronden. Volkomen transparant dus. Nog steeds blijkt PGD de gemoederen bezig houden. Bij elk nieuw jaarverslag komen er weer Kamervragen. Vorig jaar maar liefst tachtig!

### *De boer op*

Joep blijft actief in de PGD-wereld, sowieso als ambassadeur. Maar hij is ook onder andere coördinator van een trial van de European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE); een Europees project in zeven landen met PGS, een kleine variant op PGD. Graag gaat hij her en der vertellen hoe PGD in Nederland er voor staat, zodat landen die willen starten met PGD de juiste beslissingen nemen. "PGD van Nederland staat in de wereld goed bekend. We zitten redelijk in de kopgroep," zo formuleert Joep, "wat aantallen betreft, horen we tot de vijf grootste centra van het PGD-consortium. Ook kwalitatief zitten we vrij hoog."

### *De uitdagingen voor Christine*

Omdat een jaarverslag niet alleen terugblikken maar ook vooruitkijken betekent, vragen we Christine naar haar toekomstplannen met PGD: gaat zij 'de lijn van Joep' voortzetten? "In principe wel, we hebben die lijn immers samen opgezet. Maar er komen nu ook nieuwe mensen, met nieuwe wensen en ideeën. Daar moet ook ruimte voor zijn." Er staan uitdagingen genoeg op de planning. Zo wordt Amsterdam het derde transportcentrum binnen PGD Nederland; het opstarten daarvan vraagt de nodige aandacht. Christine formuleert het heel diplomatiek: "De werkwijze is dan wel protocollair vastgelegd, maar er zijn natuurlijk smaakverschillen." De vraag naar PGD blijft stijgen, dus groeien is een volgende uitdaging. Gecontroleerd groeien: want daarvoor moet je mensen opleiden en daarvoor moeten budgetten worden vrijgemaakt bij de zorgverzekeraars. Ook onderzoek gaat gewoon door. Nieuwe technieken doen van zich spreken. Sneller, beter, goedkoper en succesvoller… wie wil dat nou niet?

### *Ook voor moeilijke gevallen*

Christine wil ook nog kwijt dat Maastricht zich de komende jaren breder zal gaan profileren als hét centrum voor voortplanting in Nederland: "Dat is natuurlijk niet alleen onze afdeling, dat doen we samen met Gynaecologie van het MUMC+." Volgens Joep is Christine in de loop der jaren een soort 'referentiecentrum geworden voor moeilijke gevallen': "Als andere centra in Nederland geen raad meer weten met patiënten met een kinderwens, dan sturen ze hen naar Christine in Maastricht. En die bedenkt dan weer wat!" Christine relativeert: "Dan proberen we, niet alleen ik, iets te bedenken. Dat lukt natuurlijk niet altijd, maar we doen wel verschrikkelijk ons best."

### *Meer tijd voor…*

Joep nam afscheid met een ongekend druk bezochte afscheidsrede in het Maastrichtse Theater aan het Vrijthof: "Eindelijk meer tijd voor de wetenschap. De afgelopen jaren heb ik meer artikelen gepubliceerd dan in veel jaren daarvoor." Hij gaat niet achter de geraniums zitten, daarvoor heeft hij nog te veel om handen. Maar – zo heeft hij zijn vrouw beloofd – ze gaan wel degelijk de bloemetjes buiten zetten.

# Samenstelling werkgroepen



## PGD-werkgroep Maastricht UMC+

Mw. dr. Y. Arens *klinisch geneticus, afdeling Klinische Genetica*
Mw. dr. E. Coonen *klinisch embryoloog, afdeling Klinische Genetica*
Mw. drs. M. van Deursen-Luijten *casemanager PGD, afdeling Klinische Genetica*
Mw. prof. dr. C. de Die-Smulders *klinisch geneticus, medisch coördinator PGD Nederland, afdeling Klinische Genetica*
Dr. W. Dondorp *ethicus, vakgroep Metamedica, Universiteit Maastricht*
J. Dreesen *klinisch genetisch laboratoriumassistent PCR, afdeling Klinische Genetica*
Mw. drs. C. Eggen *PGD-arts/IVF-arts, afdeling Klinische Genetica/ Voortplantingsgeneeskunde (tot 01.07.2012)*
Prof. dr. J. Evers *gynaecoloog, afdeling Voortplantingsgeneeskunde (voorzitter)*
Prof. dr. J. Geraedts *anthropogeneticus, afdeling Klinische Genetica*
Dr. R. van Golde *gynaecoloog, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*
Mw. dr. J. den Hartog *gynaecoloog, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*
Mw. drs. G. de Krom *IVF-arts, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*
Mw. drs. N. Muntjewerff *PGD-arts/IVF-arts, afdeling Klinische Genetica/Voortplantingsgeneeskunde*
Mw. drs. D. Pattinaja *IVF-arts, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*
Mw. dr. ir. A. Paulussen *klinisch moleculair geneticus, afdeling Klinische Genetica*
Prof. dr. G. de Wert *ethicus, afdeling Metamedica, Universiteit Maastricht*

### IVF

Mw. S. Ajvazova *IVF-analist*
Mw. M. Bras *IVF-analist*
Mw. dr. J. Derhaag *klinisch embryoloog*
J.C.M. Dumoulin *hoofd IVF-laboratorium, klinisch embryoloog*
Mw. J. Janssen *IVF-analist*
Mw. M.J.P.A. Meijs *IVF-analist*
Mw. I.E.L. Schreurs *IVF-analist*
Mw. E. Sterck *IVF-analist*
Mw. M.H.J.G. Wolfs *IVF-analist*

### PCR-laboratorium

Mw. M. Drüsedau *analist PCR-PGD-laboratorium*
Y. Jackers *analist PCR-PGD-laboratorium (tot 15.09.2012)*
W.J. Loneus *analist PCR-PGD-laboratorium*
Mw. L.E.C. Mennens-Meers *analist PCR-PGD-laboratorium*
Prof. dr. H.J.M. Smeets *hoofd laboratorium Clinical Genomics*
F.J.M. Snepvangers *analist PCR-PGD-laboratorium (sinds 01.12.2012)*
Mw. S. Spierts *analist PCR-PGD-laboratorium*

### FISH-laboratorium

Mw. M.G.P. Alofs *analist FISH-PGD-laboratorium*
Mw. L.C.P. Amory-van Wissen *analist FISH-PGD-laboratorium*
Dr. J.J.M. Engelen *hoofd laboratorium Cytogenetica*
Mw. Hollanders-Crombach *analist FISH-PGD-laboratorium*
B. Reuters *analist FISH-PGD-laboratorium*
Dr. S.J.C. Stevens *klinisch cytogenetisch laboratoriumspecialist*
C.M.J. van Uum *analist FISH-PGD-laboratorium*

## PGD-werkgroep UMC Utrecht

Mw. dr. A. Bredenoord *ethicus, afdeling Medische Ethiek*
Mw. G. Brocken *analist, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*
Prof. dr. F. Broekmans *gynaecoloog, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*
Mw. T. Brouwer *maatschappelijk werker, afdeling Biomedische Genetica*
Dr. ir. A. Derijck *klinisch embryoloog, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*
Prof. dr. B. Fauser *gynaecoloog, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*
Mw. ing. G. Hoeijmakers *IVF-analist, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*
Mw. I. Italiaander-Kwakkel *IVF-analist, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*
Dr. P. Kastrop *klinisch embryoloog, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*
Mw. drs. Y. Koot *fertiliteitsarts, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*
Mw. R. Lazić *IVF-analist, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*
Mw. drs. K. Lichtenbelt *klinisch geneticus, afdeling Biomedische Genetica*
Mw. dr. M. Meijer-Hoogeveen *fertiliteitsarts, PGD-coördinator UMCU, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*
Mw. drs. L. Nooteboom *fertiliteitsarts, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*
Mw. ing. F. Oudsen *analist, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*
Mw. dr. G.C.M.L. Page-Christiaens *gynaecoloog, perinatoloog, afdeling Verloskunde*
Mw. T. Philippa-Geesink *IVF-analist, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*
Mw. J.M.T. de Vreeden-Elbertse *IVF-analist, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*
Dr. S. Weima *klinisch embryoloog, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*

## PGD-werkgroep UMC Groningen

Mw. drs. K. Bouman *klinisch geneticus, PGD-coördinator UMCG, afdeling Klinische Genetica*
Mw. dr. J. van Echten-Arends *klinisch embryoloog, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*
R. Hardenberg *IVF-analist, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*
Mw. dr. I. Homminga *IVF-arts, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*
Mw. H. Huisinga *maatschappelijk werker, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*
Mw. F. Immink *casemanager PGD, afdeling Klinische Genetica*
Mw. prof. dr. J. Land *gynaecoloog, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*
Mw. K. Lok *IVF-analist, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*
H. Moes *IVF-analist, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*
Mw. H. Spakman *IVF-analist, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*
Mw. N. Theusink-Kirchhoff *genetisch consulent, afdeling Klinische Genetica*
Mw. T. Tijmstra *maatschappelijk werker, afdeling Klinische Genetica*
Mw. drs. J. Verheij *klinisch geneticus, PGD-coördinator UMCG, afdeling Klinische Genetica*

# Colofon

Teksten
Mw. drs. M. van Deursen-Luijten, MUMC+
Mw. prof. dr. C.E.M. de Die-Smulders, MUMC+
Mw. L. Amory-van Wissen, MUMC+
Prof. dr. J.P.M. Geraedts, MUMC+
Mw. S. van de Put / www.comeander.nl
Mw. drs. J. Gietel-Habets, MUMC+
Mw. dr. Y. Arens, MUMC+
Mw. drs. I. Derks-Smeets, MUMC+
Mw. dr. G. Page-Christiaens, UMCU
Mw. prof. dr. J. Land, UMCG

Data
Mw. L. Amory-van Wissen, MUMC+
J. Dreesen, MUMC+
Mw. dr. M. Meijer-Hoogeveen, UMCU
Mw. N. Theusink, UMCG
Mw. dr. J van Echten-Arends, UMCG
Mw. J. de Vreeden-Elbertse, UMCU

Tekstredactie
Mw. J. Maszewski, MUMC+

Fotografie
Foto ID, Panningen, www.fotoid.nl (front cover) / Simone Voort Photography, Meijel, www.simonevoort.com (pag. 24-25) / Joey Roberts / Clea Betlem, www.cleabetlem.nl (pag. 28-29) / Pieter Giezen (back cover)

Vormgeving
Ontwerpburo Bertus, Maastricht / www.ontwerpburobertus.nl

Druk
Drukkerij Walters, Maastricht

Redactieadres
MUMC+ afdeling Klinische Genetica
Mw. J. Maszewski
Postbus 5800 | 6202 AZ Maastricht
043 3875899 | judith.maszewski@mumc.nl

Vakinhoudelijke informatie
MUMC+ afdeling Klinische Genetica
Mw. prof. dr. C.E.M. de Die-Smulders
Postbus 5800 | 6202 AZ Maastricht
043 3877859 | c.dedie@mumc.nl

Website
www.pgdnederland.nl

Dit blad wordt gratis toegezonden aan een geselecteerde groep beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en relaties.



ISSN: 0926-7883



Maastricht UMC+ | azM | Maastricht University
umcg
Universitair Medisch Centrum Utrecht

